
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL
DIAGNÓSTICO**



Titulo

ACTUALIZACIONES EN EL PIE DIABÉTICO:

**Estudio observacional y experimental sobre
los factores de riesgo, amputación y
tratamiento en la úlcera infectada del Pie
Diabético Severo, en un hospital de
especialidades de Quito- Ecuador.**

TESIS DOCTORAL

FREDY PONCE JARRÍN

2017



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

**DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO.
FACULTAD DE MEDICINA.**

Alfonso X el Sabio, s/n. 37007 – Salamanca
Tel . +923294400 ext. 3536 Fax . 923 291290

JUAN LUIS MUÑOZ BELLIDO
Catedrático de Microbiología Clínica
Correo electrónico: jlumbel@usal.es

***No he sufrido nunca una pena que una hora
de lectura no me ha quitado...***

Montesquieu

AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento profundo a mis padres que siempre confiaron en sus hijos.

A la Universidad de Salamanca y a la Universidad Central del Ecuador por preocuparse en forma constante en la superación académica y que sus profesores y estudiantes alcancen grandes caminos de excelencia y sabiduría.

Al Profesor Juan Luis Muñoz Bellido por su apoyo constant, su dedicación y sus consejos en la guía de este trabajo.

A mi cotutor Dr. Juan Ponce Jarrín, por el apoyo y su experiencia en estos caminos de investigación.

A mis colegas médicos Dr. Fredy Trujillo Cruz y Dra. Mónica Escobar Naranjo quienes me brindaron su apoyo en la realización del trabajo en forma sincera y desinteresada, ejemplos de la amistad sincera.

A mis pacientes y a mis alumnos, quienes siempre nos inspiran a mejorar un poco más, razón y ser de todos estos esfuerzos.

INDICE

ÍNDICE

TABLA DE CONTENIDOS

TESIS DOCTORAL	I
AGRADECIMIENTOS	V
INDICE VII	
ÍNDICE IX	
INCIDE DE FIGURAS.....	XII
INDICE DE TABLAS.....	XIV
BASES TEORICAS	1
I. BASES TEÓRICAS.....	2
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:	2
2. DEFORMIDADES DEL PIE.-	5
3. NEUROPATÍA DIABÉTICA.-	6
3.1 Epidemiología y Fisiopatología de la Neuropatía.-	10
3.2 Examen de la Neuropatía.-.....	13
a) PRUEBA DEL MONOFILAMENTO.-	15
b) SCORES SENSITIVOS.-	17
4. LA ISQUEMIA ARTERIAL EN EL PIE DIABÉTICO.-	21
4.1. La ateromatosis y bajo flujo sanguíneo.-.....	23
4.2 Otros factores de riesgo de la úlcera en el pie diabético.-	24
5. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA.-.....	24
5.1. ALTERACIONES ORTOPÉDICAS.-.....	27
5.2. LESIONES DERMATOLÓGICAS.-.....	29
6. LA HIPERGLICEMIA Y EL EFECTO NOCIVO EN LAS ÚLCERAS.-.....	29
7. CLASIFICACIÓN DEL PIE DIABÉTICO.-	31
8. INFECCIONES EN EL DIABÉTICO.-	34
8.1. Microorganismos implicados.-.....	36
8.2. Diagnóstico etiológico.-.....	37
9. TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO.-	38

9.1	Tratamiento de la Neuropatía diabética.-	38
9.2.	Tratamiento antimicrobiano.-	42
10.	TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS.	44
10.1	Principios generales para el manejo de la Osteomielitis.-	44
10.3	Tratamiento de la osteomielitis: antimicrobianos específicos.	47
10.5	Valoración de la respuesta clínica.-	50
11.	EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN LA ÚLCERA DEL PIE DIABÉTICO.-	50
II.	OBJETIVOS.	56
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.	60
1.	Primer Objetivo: Estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de úlcera severa y amputación en el pie diabético.	60
1.1.	Criterios de Inclusión:	61
1.2.	Criterios de exclusión:	61
1.3.	Método estadístico:	61
2.	Segundo Objetivo: Evolución de la terapia con antibióticos de elevada actividad intrínseca de última generación vs. Terapia antibiótica convencional de espectro reducido.	62
2.1.	Criterios de Inclusión:	62
2.2.	Criterios de exclusión:	63
2.3.	Método estadístico	63
3.	Tercer Objetivo: Determinar la eficacia del uso del Factor de Crecimiento Epidérmico (Heberprot) en pacientes con úlcera severa del pie diabético.	63
3.1.	Criterios de Inclusión:	64
1.	Se incluyeron los pacientes hospitalizados del Hospital Enrique Garcés, con úlcera de pie diabético, durante los años 2103 a 2015.	64
2.	Edad mayor de 15 años (hospitalización de adultos).	64
3.	Que se encuentre en condiciones de colaboración con el estudio	64
4.	Consentimiento informado para realizar el estudio.	64
3.3.	Método estadístico :	64
4.	CONTROL DE CALIDAD.-	65
IV.	RESULTADOS	68
1.	RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO: FACTORES DE RIESGO DE AMPUTACIÓN.	68
2.	RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.	112
3.	RESULTADO DEL TERCER OBJETIVO EVALUACIÓN DEL HEBERPROT	121

V. DISCUSION.-	130
VI. CONCLUSIONES.	138
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.	153
ANEXO .2 Consentimiento informado.	154
ANEXO .3 Aprobación Comité de Ética.	155

INCIDE DE FIGURAS

Figura 1 Complicaciones de la diabetes.....	5
Figura 2 Daño estructural y funcional de la neuropatía	6
Figura 3 Causas de polineuropatía sensitiva periférica	9
Figure 4 Daño microvascular de la neuropatía	10
Figure 5 El estrés oxidativo en la diabetes.....	11
Figura 6 Daño neuropático: reinervación y deaferentación.	12
Figura 7 Valoración de la sensibilidad profunda vibratoria.	14
Figura 8 Valoración de los reflejos tendinosos en el diabético.	15
Figura 9 Examen de la Neuropatía periférica.	17
Figura 10 Microscopía corneal con focal: marcador de neuropatía.	19
Figura 11 Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (biopsia de piel) en intolerancia a la glucosa y tratamiento no farmacológico.	20
Figure 12 Figura 12 El neuropatía para valoración de neuropatía autonómica (temperatura, sudor).	20
Figura 13 Relación tiempo de evolución- función nerviosa y sintomatología.....	22
Figura 14 Segmentos anatómicos del daño neuropático.	25
Figura 15 Polineuropatía periférica diabética: Zonas de afectación.	26
Figura 16 Examen físico de la polineuropatía diabética motora: Valoración de la marcha.	27
Figura 17 Úlceras por alteraciones ortopédicas.	28
Figura 18 Relación de la prevalencia de polineuropatía simétrica en relación a la evolución de la enfermedad.	30
Figura 19 Fisioterapia de la neuropatía diabética.	42
Figura 20- Histograma de la edad de los pacientes.....	68
Figura 21 Distribución de población por sexo y edad.	69
Figura 22 Distribución de la población por el género	70
Figura 23 Distribución del Índice de Masa Corporal entre hombres y mujeres	71
Figura 24 Distribución de los tipos de Obesidad por Índice de Masa Corporal.....	72
Figura 25 Niveles de instrucción de la población de estudio.	73
Figura 26 Tiempo de evolución de la enfermedad.....	76
Figura 27 Tratamiento de la población estudio con antidiabéticos orales.	77
Figura 28 Tipo de control metabólico de la población de estudio.	78
Figura 29 Presencia de neuropatía periférica en los pacientes.	79
Figura 30 Prueba del diapasón (fibra nerviosa gruesa).....	80
Figure 31 Prueba del monofilamento (fibra nerviosa fina).....	81
Figura 32 Presencia de hipertensión en la población estudio.....	82
Figura 33 Examen físico del pulso pedio derecho e izquierdo.....	83
Figura 34 Examen físico del pulso poplíteo derecho e izquierdo.	84
Figura 35 Examen físico del pulso femoral derecho e izquierdo.	85
Figura 36 Índice tobillo- brazo en la población de estudio.	86
Figura 37 Severidad de la úlcera (Escala de Wagner) en la población de estudio de pie diabético.	87
Figura 38 Severidad de la úlcera según escala de Texas en población de estudio de pie diabético.	88
Figura 39 Microorganismos multirresistentes en los cultivos (BLEE Y KPC).....	91
Figura 40 Niveles de amputación de la población de estudio.....	92
Figura 41 Ubicación de las úlceras en la población de estudio.....	93
Figura 42 Tipos de pie diabético en la población de estudio.	94
Figura 43 Esquema antibiótico utilizado en la úlcera diabética.	95
Figura 44 Presencia o ausencia de amputación en la población estudio.....	96

<i>Figura 45 Presencia de hipoalbuminemia en la población estudio.....</i>	<i>100</i>
<i>Figura 46. Función renal en el grupo de estudio.....</i>	<i>103</i>
<i>Figura 47 Esquema de antibiótico utilizado en pacientes.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 48 Sexo en la población grupos con y sin Heberprot</i>	<i>121</i>
<i>Figura 49 Edad en el grupo control (sin Factor de Crecimiento) y en el grupo estudio (con Factor de Crecimiento)</i>	<i>122</i>
<i>Figure 50 Duración del tratamiento en el grupo control (sin Factor de Crecimiento) y en el grupo estudio (con el Factor de Crecimiento).....</i>	<i>125</i>

INDICE DE TABLAS.

<i>Tabla 1 Clasificación de la neuropatía diabética.</i>	7
<i>Tabla 2 Definiciones de criterios mínimos de diagnóstico de polineuropatía diabética.</i>	8
<i>Tabla 3 Valoración clínica semicuantitativa de la neuropatía diabética y área de evaluación del monofilamento.</i>	13
<i>Tabla 4 Indicaciones para cambiar el monofilamento.</i>	16
<i>Tabla 5 Pie diabético: Escala pronóstica de úlcera.</i>	17
<i>Tabla 6 Escala valoración clínica de la neuropatía periférica diabética.</i>	18
<i>Tabla 7 Valoración de la sensibilidad vibratoria (diapasón).</i>	19
<i>Tabla 8 Escala de Fontaine (Enfermedad arterial periférica).</i>	22
<i>Tabla 9 Clasificación de Wagner del Pie Diabético.</i>	32
<i>Tabla 10 Clasificación del pie diabético de la Universidad de Texas.</i>	33
<i>Tabla 11 Mecanismos secuenciales integrados de la úlcera pie diabético (Clínicos- Patológicos- Ambientales).</i>	35
<i>Tabla 12 Factores de riesgo para la isquemia del pie diabético.</i>	35
<i>Tabla 13 Tratamiento analgésico de primera línea para la polineuropatía diabética.</i>	39
<i>Tabla 14 Tratamiento no quirúrgico de las heridas crónicas diabéticas.</i>	40
<i>Tabla 15 Algoritmo del tratamiento analgésico de la neuropatía.</i>	41
<i>Tabla 16 Promedio de edad por sexo de la población</i>	70
<i>Tabla 17 Relación estadística del Índice de Masa Corporal por sexo</i>	71
<i>Tabla 18 Tipos de ocupación de la población.</i>	74
<i>Tabla 19 Distribución geográfica del origen de la población.</i>	75
<i>Tabla 20 Microorganismos identificados en las úlceras de pie diabético.</i>	89
<i>Tabla 21 Microorganismos identificados en las úlceras de pie diabético.</i>	90
<i>Tabla 22 Amputaciones en los diferentes grupos de edad</i>	97
<i>Tabla 23 Amputaciones realizadas según sexo en la población.</i>	97
<i>Tabla 24 Relación obesidad según IMC con amputación en la población.</i>	98
<i>Tabla 25 Relación tiempo de evolución con la realización de amputación.</i>	98
<i>Tabla 26 Relación entre neuropatía, presencia de amputación y nivel de amputación</i>	99
<i>Tabla 27 Relación entre control metabólico y la presencia de amputación en el estudio</i>	101
<i>Tabla 28 Relación entre neuropatía diabética y presencia de amputación</i>	101
<i>Tabla 29 Relación entre hipertensión arterial y presencia o no de amputación</i>	102
<i>Tabla 30 Relación entre función renal y la presencia de amputación.</i>	104
<i>Tabla 31 Relación entre amputación e hipoalbuminemia.</i>	104
<i>Tabla 32 Relación entre nivel de la amputación e hipoalbuminemia</i>	105
<i>Tabla 33 Relación entre nivel de amputación y tipo de úlcera diabética.</i>	106
<i>Tabla 34 Relación entre la severidad de la úlcera (escala de Wagner) y la presencia de amputación</i>	106
<i>Tabla 35 Relación entre severidad de la lesión y el nivel de la amputación</i>	107
<i>Tabla 36 Relación entre severidad de la Úlcera (Escala de Texas) y presencia de amputación.</i>	108
<i>Tabla 37 Relación entre localización de la úlcera y presencia de amputación</i>	109
<i>Tabla 38 Análisis multivariado de los factores de riesgo de amputación</i>	110
<i>Tabla 39 Relación entre microorganismos, tipo de antibióticos utilizados y amputación</i>	113
<i>Tabla 40 Relación microorganismo encontrado con antibiótico usado y amputación</i>	114
<i>Tabla 41 Relación microorganismo encontrado con la presencia de mutirresistencia en el antibiograma y amputación.</i>	115
<i>Tabla 42 Microorganismos resultados de Cultivos- tipos de antibiogramas</i>	117

<i>Table 43 Relación antibiótico utilizado con presencia de amputación.....</i>	<i>118</i>
<i>Table 44 Relación entre la utilización de antibióticos de última generación y elevada actividad intrínseca con la presencia o no de amputación.....</i>	<i>119</i>
<i>Table 45 Análisis multivariado entre los dos grupos de tratamiento antibiótico</i>	<i>120</i>
<i>Table 46 Severidad de la Ulcera diabética (Escala Wagner) tanto en el grupo control (sin Heberprot) como en el grupo estudio (con Hebreprot)</i>	<i>123</i>
<i>Table 47 Evolución de la severidad de la úlcera luego del tratamiento con y sin Heberprot.....</i>	<i>124</i>
<i>Table 48 Relación del tiempo en días del tratamiento de los grupos control y de estudio (con Heberprot)</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 49 Análisis multivariado de los grupos de tratamiento con y sin el Factor de Crecimiento.....</i>	<i>127</i>

BASES TEORICAS

I. BASES TEÓRICAS.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica con gran afectación multisistémica, que puede producir severas secuelas y gran aumento de la mortalidad cardiovascular, con muerte súbita e infarto de miocardio, enfermedad cerebro vascular, ceguera, insuficiencia renal crónica (Diálisis), enfermedad arterial periférica (amputaciones), neuropatía y disfunción eréctil, etc. (1,2). Esta enfermedad crónica tiene una prevalencia del 3 al 10 %; pero de aquí a 25 años, su proyección es un aumento del 50 – 200 % (1,3). Afecta al momento, en el mundo a más de 160 millones de personas; en Latinoamérica a 50 millones y en el Ecuador (16 millones de habitantes) a 0,6 millones (3). El padecer esta enfermedad produce una reducción de la esperanza de vida, de aproximadamente 10 a 15 años (2).

Esta afectación multisistémica se debe al daño preferente de la microvasculatura, además de la macrovasculatura de los órganos.

Se estima que aproximadamente el 15 % de los pacientes con diabetes desarrollará úlceras en los miembros inferiores, en algún momento de su vida. De estos, alrededor del 10 al 30 % progresarán hasta la amputación. La presencia de infección, es un factor importante para este evento y, se ha reportado que aproximadamente el 60 % de las amputaciones están precedidas por úlceras infectadas (2).

La presencia de enfermedad vascular periférica e isquemia y la severidad de la misma, también aumentan el riesgo de amputación en estos pacientes, disminuyen la probabilidad de cicatrización, con tiempos de cierre de la lesión más prolongados, alta probabilidad de recurrencia y amputaciones mayores, así como aumento de la mortalidad (3,4).

Uno de los problemas más discapacitantes y de impacto social, en el diabético constituyen las amputaciones, del pie o miembros inferiores, siendo su frecuencia en el mundo de 300.000 al año; en Estados Unidos existen 54.000 amputaciones anuales. En general, constituyen la 2ª causa de amputación en extremidades inferiores y el 60 % de las amputaciones no traumáticas (4). En el Ecuador no existe información consolidada sobre el número de amputaciones por diabetes.

La supervivencia de los pacientes diabéticos amputados es significativamente menor que la del resto de la población, y aún menor si han sufrido una amputación previa. La expectativa de vida disminuye, conforme se eleva el nivel donde ésta se realiza. En los pacientes amputados, la supervivencia a los 5

años es del 30 %, y el porcentaje de reamputación contralateral llega al 51 % (5,6).

Teniendo en cuenta que, en los últimos 40 años se ha multiplicado por seis la prevalencia de pacientes con diabetes, de los cuales entre el 90 a 95 % son pacientes con DM tipo 2. Las úlceras en las extremidades inferiores, en especial en el pie, son una de las complicaciones más frecuentes de los diabéticos, pues aparecen en aproximadamente el 15 % de los casos durante el curso de la enfermedad. Su incidencia global anual es del 2 al 3 %, y sube al 7 % en aquellos pacientes con neuropatía; su prevalencia oscila entre el 2 y el 10 % (7,8).

Dentro de las causas no traumáticas, la diabetes es la causa más frecuente, de amputación de la extremidad inferior en Europa y EU; su frecuencia es mayor del 50 %. La tasa anual de amputaciones ajustada por la edad es del 0,82 % de los pacientes diabéticos. Estos enfermos tienen entre 15 y 40 veces más posibilidades de requerir una amputación que los no diabéticos, y los hombres al menos, un 50 % más que las mujeres (8,9).

Se produce a nivel mundial una amputación cada 30 segundos por causa del pie diabético, más que las causadas por las explosiones y minas. La evolución de la úlcera del pie diabético, sea cual sea su grado de severidad llega en promedio a una mortalidad del 2,5 % (7).

Las úlceras en el pie diabético, son de tres tipos: isquémicas, neuropáticas o mixtas. Según los investigadores, las úlceras más frecuentes son producidas por polineuropatía diabética (62 %). En cuanto a las amputaciones, estas son más frecuentes y más severas (suprarrotulianas) en las úlceras de tipo isquémico (45 %); mientras que las úlceras de tipo neuropático producen amputaciones en un 20 %, estas son predominantemente de tipo distal (dedos); la combinación de los dos tipos de úlceras (neuro-isquémica), representan el 35 % de las amputaciones y su severidad es igualmente intermedia (infrarrotuliana) (10,11).

En cuanto a los costos anuales de las amputaciones, según la American Diabetes Association (ADA), en los Estados Unidos los costos directos (hospitalización, consulta externa, atención domiciliaria) representan un gasto de 44 billones de dólares anuales; los costos indirectos (incapacidad, desempleo, años perdidos, muerte prematura), en cambio constituyen una pérdida anual de 55 billones de dólares (Gray AM. Medicografía 2002 ADA).

Otro aspecto importante es el de los gastos por paciente, la úlcera del pie diabético en el paciente hospitalizado representa un gasto promedio entre 4500 y 28 000 dólares a los dos años del diagnóstico, con una media de 5500 dólares por paciente/ año (8); en el paciente ambulatorio el costo es de 2700

dólares anuales; mientras que la amputación representa un gasto de aproximadamente 45.000 dólares al año (14,15).

En el 85% de casos existe una lesión pequeña que precede; y con la que se inicia este catastrófico cuadro, razón por la cual es tan importante la prevención (16,17).

En este contexto, existen factores de riesgo para el desarrollo de la úlcera en el pie del diabético, tanto locales: como son anomalías del pie en su estructura: hallux valgus (juanete), dedos en martillo, pie cavo, pie valgo o varo, prominencias, alteraciones en la marcha, espolón calcáneo, osteoartropatía de Charcot, etc. Así como también factores de riesgo sistémicos para el desarrollo de aterosclerosis (úlceras de tipo isquémico), por lo que es importante la detección temprana de estos, por ejemplo: hipertensión, neuropatía, tabaquismo, dislipidemia, duración de la diabetes o hiperglicemia crónica (mal control diabético) (18,19); la alteración en el índice tobillo -brazo (menor de 0,9), que implica el doble de riesgo de ulceración (19).

Es también indispensable la prevención de la neuropatía; tanto la sensibilidad superficial, la que es dada por fibras delgadas (examinada con la prueba del monofilamento), representa un riesgo de ulceración 7 veces mayor; como la sensibilidad vibratoria profunda (mediante la prueba del diapasón), que nos indica un aumento del 6,1 % del riesgo.

Por lo tanto, se debe iniciar el estudio del diabético, con el estado de su metabolismo: Glucosa pre y postprandial, colesterol, triglicéridos, HDL, ácido úrico, proteínas totales y parciales, azoados, examen de su sensibilidad superficial y profunda, presión arterial, el examen del estado de su vasculatura, las deformidades del pie, la presencia de úlcera y su grado de severidad, la presencia de osteomielitis y el estudio microbiológico de la infección (19, 20,21). El control de estos factores de riesgo, según los estudios nos permite una prevención en las amputaciones de las extremidades de hasta el 93 % (19,22).

Figura 1 Complicaciones de la diabetes.



Fuente: (23)

2. DEFORMIDADES DEL PIE.-

En el estudio global y completo del paciente diabético, es muy importante el análisis del pie, el estudio podológico, que es dejado de lado en muchos casos en el examen médico; tanto en el paciente hospitalizado como en la consulta externa (2,18).

El examen podológico completo comprende la observación de deformaciones evidentes, la anamnesis de plantalgias, la realización de la plantigrafía (estática), el descubrimiento de la presencia de lesiones mínimas (preulcerosas); así como la podoscopia (dinámica). Es vital el examen de lesiones neuropáticas como el mal perforante plantar o lesión de Charcot (25).

Las lesiones estáticas en el pie como hallus valgus, dedos en martillo, pie cavo, pie varo, pie valgo o prominencias en las cabezas de metatarsianos se diagnostican simplemente por inspección.

Las lesiones dinámicas se estudian con pruebas sencillas como el desplazamiento de la almohadilla plantar, la marcha en puntas de pies y en talones para valorar la fuerza flexora y extensora respectivamente, dada por fibras nerviosas motoras gruesas. (22,25).

En el estudio de las plantalgias se debe determinar si el dolor es anterior, por presión plantar anterior; en la zona media, como en el pie plano; o posterior, como en el espolón calcáneo; o si es total como en el pie cavo, etc. Este estudio se lo realiza por medio de estudios como la planto- contornografía, cartografía, el estudio de la presión, el podómetro y también con el podo- barógrafo óptico (2,18).

El descubrimiento de las lesiones mínimas o pre úlceras es muy importante para la prevención. Debemos descubrir y tratar la presencia de callos (especialmente bajo áreas de soporte), uñas encarnadas y la presencia de maceraciones (18,26).

3. NEUROPATÍA DIABÉTICA.-

En pacientes diabéticos es necesario el estudio de la **neuropatía sensitiva periférica**, que es una complicación crónica, de inicio insidioso, que afecta más a miembros inferiores, típicamente distales y simétricos. Su sintomatología no tiene relación con el ejercicio, ni presenta alivio con el reposo.

Figura 2 Daño estructural y funcional de la neuropatía



Fuente: (23)

Se debe estudiar la presencia de hipo o anestias a nivel de sensibilidad superficial, con el estudio de puntos dolorosos; la sensibilidad profunda, con el diapasn para ver la vibración y ver también la presencia de afectación en parches (8).

Es necesario conocer también la presencia de parestias o hiperestias. Es importante la anamnesis de ardor o quemazón, y la presencia de irritaciones superficiales en el pie, que tienen un horario de predominio nocturno en su sintomatología y son indicativas de neuropatía sensitiva periférica. Es importante indicar que no hay sintomatología en un 20 a 50 % de casos; y en cambio, en un 40 a 50 % de casos, existe la presencia de un dolor totalmente atípico (2,18).

Tabla 1 Clasificación de la neuropatía diabética.

Clasificación

- **Rápidamente reversible**
- Neuropatía de la hiperglucemia
- Neuropatía de la prediabetes

- **Polineuropatías simétricas**
- Sensitivo-motora (crónica)
- Sensitiva aguda
- Autonómica

- **Focal y multifocal**
- Craneal
- Troncal (radiculopatía)
- Focal superior e inferior
- Motora proximal (amiotrofia)

- **Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (sobrepuesta)**

Fuente: (27)

Tabla 2 Definiciones de criterios mínimos de diagnóstico de polineuropatía diabética.

Definiciones de criterios mínimos para PND diabética- ADA	
<ul style="list-style-type: none"> • 1.Posible • 2.Probable • 3-Confirmada • 4.Subclinica 	<p>Práctica clínica</p> <p>Investigación</p>
<p>4. Polineuropatía diabética sensitiva subclínica: la ausencia de signos y síntomas <u>mas conducción nerviosa normal o medidas de la neuropatía de pequeña fibra</u> (evidencia clase 1). Nosotros recomendamos que las definiciones 1,2 o 3 sean usadas en la práctica clínica y las definiciones 3 o 4 sean usadas en estudios de investigación.</p>	<p>Definiciones de criterios mínimos para la polineuropatía diabética típica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PND Posible: Existe la presencia de síntomas y signos como: disminución de sensibilidad, síntomas neuropáticos sensoriales positivos como adormecimiento, ardor, parestesia, pinchazo, dolor predominantemente en dedos, pies o piernas o hiposensibilidad distal simétrica o hipo o areflexia profunda aquilea 2. Probable: Presencia de dos o más de los siguientes síntomas o signos: hiposensibilidad distal simétrica, síntomas positivos neuropáticos o inequívoca la hipo o areflexia aquilea. 3. PND Confirmada: Signos y síntomas neuropáticos más alteración en la conducción nerviosa. Si esta es normal se puede usar la medidas de las fibras nerviosas neuropáticas (evidencia 1).

Fuente: (28)

La **neuropatía motora periférica** se la determina mediante la valoración de la fuerza muscular y la observación del grado de atrofia muscular en los interóseos del dorso de los pies, en caso de neuropatía motora distal; o a nivel del cuádriceps y gemelos si se trata de una neuropatía motora proximal. También se debe sospechar si se observa una alteración en la presión y sobrecarga del pie al caminar, y ante la incapacidad para caminar sobre talones o de puntillas, que empieza a ser evidente cuando se da un 50 % de atrofia, en la región muscular dorsiflexora o extensora del pie, respectivamente. En este caso es también frecuente la disminución de los reflejos osteotendinosos (10,19).

La **neuropatía motora sensitiva** puede producir una pseudoclaudicación, por isquemia nerviosa, con la presencia de dolor intermitente al caminar, por déficit en el incremento del flujo sanguíneo por shunts arterio-venosos. En esta entidad los pulsos periféricos son palpables y al colocar los pies en posición de declive no

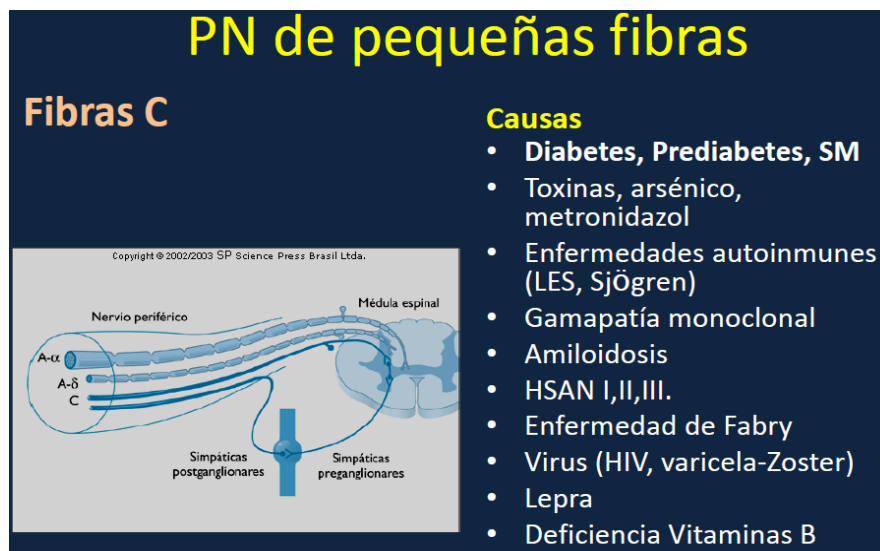
se alivia el dolor, como ocurriría en la isquemia de origen vascular (signo de Buerger). Del mismo modo, el pie se torna súbitamente pálido al elevarlo cuando el problema es vascular, y no ocurre esto en el problema neuropático (2,10,29).

Otra entidad relacionada con la diabetes es la **Caquexia neuropática**, con dolor intenso en caderas, piernas y gran debilidad. Su evolución es crónica con reagudizaciones, con gran amiotrofia de predominio proximal. Casi siempre coincide con la presencia de un mal control glucídico (10,30).

La neuropatía sensitiva, además de las manifestaciones descritas de tipo hipo, anestésicas o parestésicas, pueden ser también de tipo hiperalgésicas, siendo estas de predominio distal, en dedos, pies o manos y son también bilaterales, con la típica distribución en guante o calcetín. Se presenta como un dolor penetrante o profundo, quemante o punzante, o con alodinia, que es la percepción como dolor, de estímulos que normalmente deberían ser indolores. La neuropatía sensitiva hiperalgésica suele ser de empeoramiento nocturno, y se relaciona, según los estudios, con la presencia de dislipidemia, hipertensión, depresión y microangiopatía. Sin tratamiento, puede llegar a la ulceración y sus secuelas de infección y necrosis (7,10).

La **disfunción autonómica o simpática** es más frecuente en el diabético, y se presenta con piel seca, frágil, fisurada, con maceración y callos en áreas de presión. Presencia de hiperemia del pie por vasodilatación, con la piel caliente y distensión de las venas dorsales del pie. Los pulsos en esta entidad son palpables, a diferencia del daño isquémico aterosclerótico.(2,10).

Figura 3 Causas de polineuropatía sensitiva periférica



Fuente: (28)

La **osteoartropatía de Charcot** es una neuropatía sensitiva –motora, con disfunción autonómica, en la que se produce una destrucción y subluxación articular a nivel de los metatarsianos medios y en el tobillo. Se produce lisis y colapso de la articulación en medio y retro pie, con hiperpresión medio plantar y lisis tisular, lo que lleva a la producción de ulceración, infección y gangrena. La artropatía de Charcot puede ser aguda, que guarda una notable similitud con la osteomielitis o la artritis inflamatoria. Existe deformación del pie, con la piel caliente con una temperatura que supera en al menos 2 grados el pie contralateral y la presencia de edema, inflamación y dolor. En cambio, la de tipo crónico es indolora (19,25).

3.1 Epidemiología y Fisiopatología de la Neuropatía.-

Entre el 66 y el 70 % de pacientes con Diabetes tienen algún tipo de neuropatía, con un riesgo de amputación de 3 % de pacientes por año. El 30 % de pacientes con Diabetes tipo 1 y el 36 al 40 % de los pacientes con Diabetes tipo 2 presentan neuropatía periférica simétrica, mientras que un 5 % de los pacientes presentan neuropatía autonómica. El síndrome de atrapamiento o túnel carpiano se diagnostica en un 5,8 % de pacientes con Diabetes (4,10).

Figure 4 Daño microvascular de la neuropatía



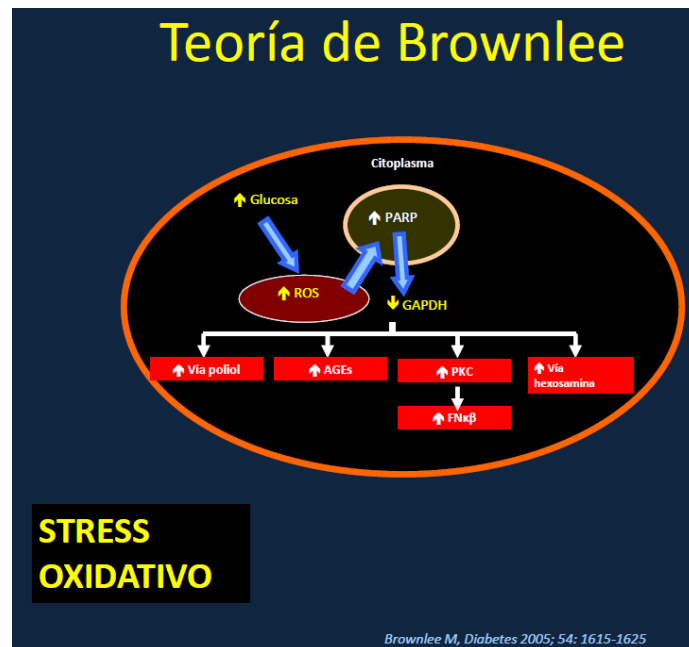
Fuente: (27)

Para explicar la fisiopatología de la neuropatía se ha postulado la teoría de **Brownlee**, en la cual los estados hiperglicémicos y de lipotoxicidad activan varias vías metabólicas como las del poliol, la aldosa reductasa y la vía de la hexosaminasa. Se activa la proteinkinasa C (PKC), aumenta la presencia de productos finales de glucosilación enzimática (AGES), y se activa el factor nuclear kappa beta (FNKB), se produce la presencia de cuerpos amadori, se inhibe el mioinositol. Todo ello supone una situación de **estrés oxidativo** que, junto al proceso de aterosclerosis de vasa nervorum y de los grandes vasos, da lugar a daños irreversibles en los nervios, como destrucción de la tubulina, desmielinización y daño axonal.

Como defensa se producen procesos de **remielinización y reinervación** pero se trata de procesos irregulares, con lo que se desarrollan comunicaciones anómalas entre fibras nerviosas de varios calibres.

Como consecuencia, tienen lugar procesos aberrantes de cortocircuitos interfibrilares (tacto más presión más calor, etc); lo que da lugar a la presencia de parestesias y diversas alteraciones sensoriales (22,31).

Figure 5 El estrés oxidativo en la diabetes.



Fuente: (31)

El daño del nervio en su mielina, axones y organelos y la regeneración irregular dan lugar a la **deaferentación**, que son impulsos autónomos, a veces incluso con impulsos no nociceptivos. Todo ello constituye el dolor neuropático, en el que se altera la transducción nerviosa, la transmisión sináptica y la excitación de membranas aferentes primarias, con sensibilización periférica e **hiperexcitabilidad neuronal**. Todo esto nos lleva a un proceso en el sistema nervioso central de **sensibilización talámica**, donde existen los circuitos neuronales denominados en conjunto **memoria algésica central**, que perpetúa la sensación de dolor, en la práctica clínica se traducen en la hiperalgesia y la alodinia; así como los otros dolores neuropáticos crónicos como el dolor quemante, punzante, y de descarga eléctrica (10,18,32).

Figura 6 Daño neuropático: reinervación y deaferentación.



Fuente: (31)

3.2 Examen de la Neuropatía.-

La detección de la neuropatía es muy importante para el pronóstico del pie diabético, evitando en un 50 % la ulceración y amputación. Se debe averiguar si la sintomatología es aguda o crónica; así como determinar si es de tipo motor, por la presencia de hipotrofia en los gemelos, hipotrofia de interóseos, así como determinar la presencia de abolición de los reflejos osteotendinosos aquileano y rotuliano (10).

Tabla 3 Valoración clínica semicuantitativa de la neuropatía diabética y área de evaluación del monofilamento.

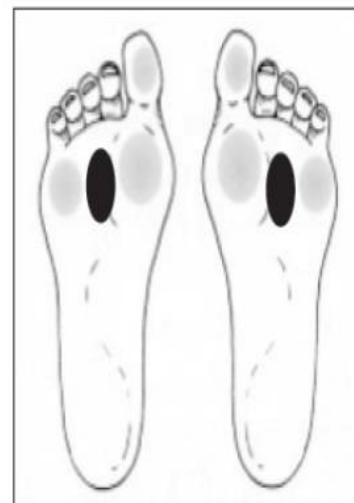
SINTOMAS TÍPICOS DE NEURALAR 2012

Puntuación de todos los síntomas

Total Symptom Score (TSS)

Rasgos del TSS	Terminología EUA
1. Dolor	<i>Stabbing pain</i>
2. Ardor	<i>Burning pain</i>
3. Parestesia	<i>Prickling</i>
4. Adormecimiento	<i>Feeling of being asleep</i>

	Intensidad del síntoma (severidad)			
Frecuencia del síntoma	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Ocasional	0	1.00	2.00	3.00
Frecuente	0	1.33	2.33	3.33
Continuo	0	1.66	2.66	3.66



Fuente: (32)

Por el contrario, en la neuropatía sensitiva se debe valorar si hay afectación de fibras delgadas, que es la primera que suele producirse, mediante el examen del monofilamento de 10 gramos, o afección de las fibras motoras gruesas con el examen del martillo y viendo la sensibilidad vibratoria con el diapasón (2,22).

Figura 7 Valoración de la sensibilidad profunda vibratoria.

SENSIBILIDAD VIBRATORIA. 128 Hz



Fuente: (33).

Para una evaluación sensorial con adecuada validación se debe, por tanto, realizar la prueba del monofilamento (Semms Weinstein) a nivel plantar, lo que indica cómo se encuentra la percepción del dolor y la sensibilidad superficial.

Para la percepción vibratoria, se debe usar el diapasón a 128 Hz a nivel del dorso del primer dedo, y para la discriminación de la sensibilidad se realiza el examen con la punta del alfiler en el dorso del pie.

La sensibilidad táctil se estudia con un algodón a nivel del dorso del pie, y los reflejos osteotendinosos se determinan mediante la observación de los reflejos aquileo y rotuliano (10,16).

Figura 8 Valoración de los reflejos tendinosos en el diabético.

REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS



Fuente: (34).

a) PRUEBA DEL MONOFILAMENTO.-

Se realiza con una presión de 10 gramos y un diámetro de 5,7 mm. Se explora en 10 sitios:

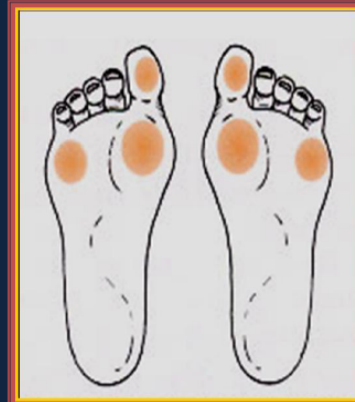
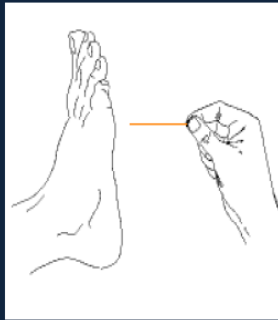
- cara plantar del I y V dedo.
- cara plantar de los metatarsianos I, III, y V.
- cara plantar interna, externa y central del pie.
- primera membrana interdigital dorsal.
- en el talón (10,22).

Es importante definir la interpretación de esta prueba: la presencia de cuatro o más sitios positivos indica alto riesgo de la neuropatía con una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 83 % (18). Amstrong DG. Arch Int Med. 1998.

Tabla 4 Indicaciones para cambiar el monofilamento.

INDICACIONES PARA CAMBIAR EL MONOFILAMENTO

- Cuando el monofilamento forma una flexura en vez de un arco
- Cuando no cae perpendicular a la piel.
- No aplicar el monofilamento en hiperqueratosis o en úlceras



Fuente: (35).

b) SCORES SENSITIVOS.-

Tabla 5 Pie diabético: Escala pronóstica de úlcera.

PIE DIABÉTICO: ESCALA PRONÓSTICA DE ÚLCERA		
RIESGO	LESIÓN	ÚLCERA A LOS 3 AÑOS
BAJO (grado 0)	Neuropatía mínima	5 %
MEDIANO (grado 1 y 2)	Neuropatía+ Deformidad del pie + Arteriopatía periférica.	15 %
ALTO (grado 3)	Úlcera o Amputación previa	55 %

Fuente: (36).

Figura 9 Examen de la Neuropatía periférica.



Fuente: (28).

Tabla 6 Escala valoración clínica de la neuropatía periférica diabética.

ESCALA VALORACIÓN CLÍNICA NEUROPATÍA PERIFÉRICA	
PRUEBA	PUNTOS
Dolor (Aguja)	0-1
Discriminación (Calor, frío)	0-1
Vibración (Diapasón)	0-1
Sensibilidad (monofilamento)	0-1-2
Reflejo Aquileo (Rodillas)	0-1-2

- **NORMAL < 3**
- **LEVE 3-6**
- **MODERADO 6-9.**
- **SEVERO > 9.**

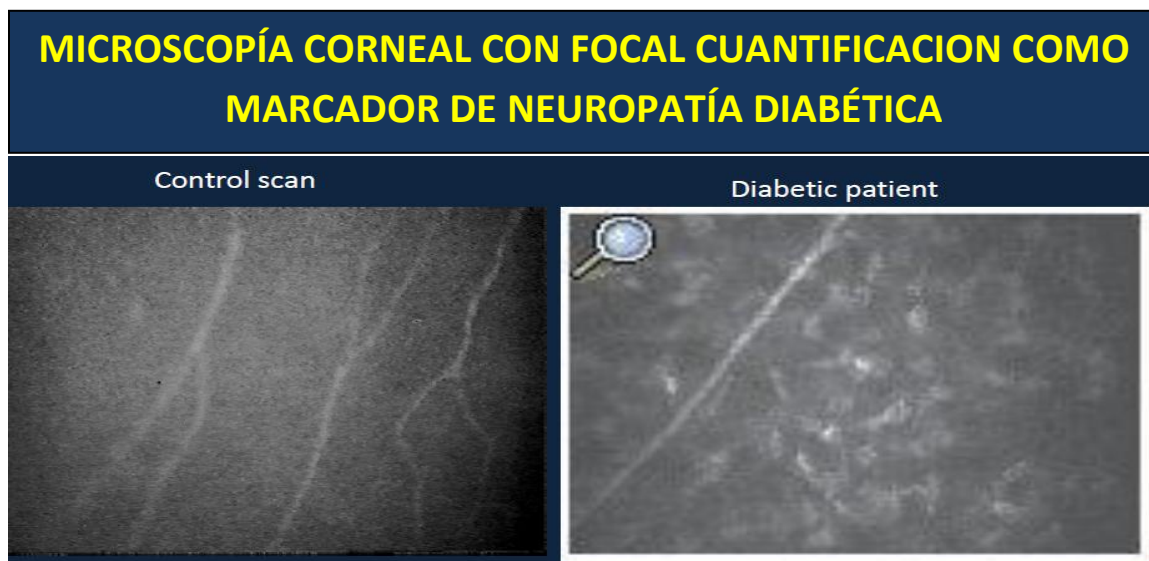
Fuente: (28).

Tabla 7 Valoración de la sensibilidad vibratoria (diapasón).

VALORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD VIBRATORIA (DIAPASÓN)	
0 – 15 v	Riesgo bajo de ulceración
15-25 V	Riesgo intermedio
15 - 25 v	Riesgo alto

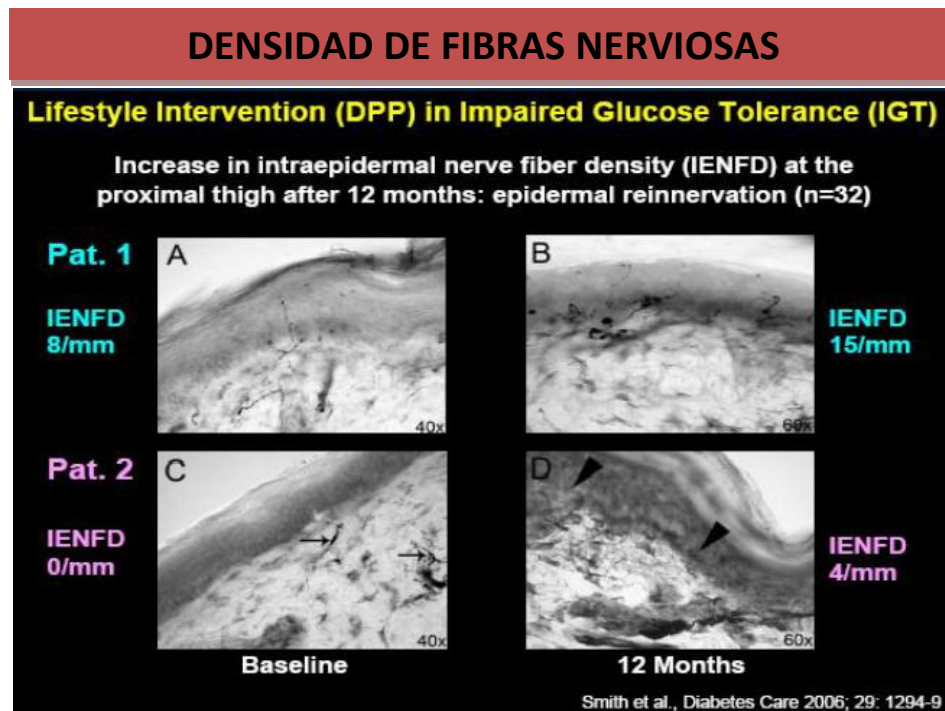
Fuente: (28).

Figura 10 Microscopía corneal con focal: marcador de neuropatía.



Fuente: (35)

Figura 11 Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (biopsia de piel) en intolerancia a la glucosa y tratamiento no farmacológico.



Fuente: (37).

Figure 12 Figura 12 El neuropatía para valoración de neuropatía autonómica (temperatura, sudor).



Fuente:(36)

4. LA ISQUEMIA ARTERIAL EN EL PIE DIABÉTICO.-

La enfermedad arterial periférica se produce en el 8 a 30 % de la población general. Sin embargo, en el paciente diabético, supera el 50 % de prevalencia, con una mortalidad del 40 % a los 10 años. Esto es debido a que la enfermedad arterial periférica constituye un equivalente coronario; con la diferencia, que los otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaco o la hipercolesterolemia, tienen una mayor afectación proximal en la circulación coronaria; mientras que, la diabetes junto con la insuficiencia renal crónica, tienen mayor afectación de los lechos distales coronarios (3,39). La aterosclerosis y la formación de placas de ateroma producen inflamación crónica y disfunción endotelial, que pueden repercutir en una elevación de la proteína C reactiva y en la presencia de microalbuminuria (40). La placa de ateroma puede ser estable pero progresiva, con la producción de estenosis microluminal y bajo flujo sanguíneo. La placa inestable o vulnerable, en cambio, da lugar a la activación de la cascada de coagulación y formación de microtrombosis. Además, la ateromatosis produce esclerosis y calcificación de la capa media arterial con hipoperfusión micro y macrovascular (39,41).

La isquemia arterial periférica ocasiona hipoperfusión sanguínea, con hipoxia tisular (micromuscular), hipercoagulabilidad (microtrombosis) y déficit en la reparación tisular, insuficiente migración leucocitaria, reacción inmunitaria y de los factores de crecimiento. Todo esto lleva finalmente a la aparición de la úlcera isquémica (41-44). Existen alteraciones circulatorias causadas por la hipoxia mencionada, el metabolismo anaeróbico, más la acidosis subsecuente y la hiperosmolaridad desarrollada, que dan lugar a la alteración de la microcirculación y deformidad eritrocitaria, que también contribuyen a la producción de trombosis in-situ en la microcirculación (25,45).

Por tanto, son múltiples factores que intervienen en el origen de la aterogénesis y déficit de óxido nítrico, ya que se alteran los mecanismos de homeostasis y de coagulación. Todas estas circunstancias dan como manifestación la presencia de dolor en reposo, con lesión trófica de la extremidad (grados 3 y 4 de isquemia arterial crónica), son signos severos de alarma, en los que se requiere un manejo integral, con la presencia del cirujano vascular para procedimientos de especialidad (19,39).

En su mayoría la aterosclerosis afecta a la región infrapoplítea. En el 70 % se obstruyen más de 3 vasos, 2 vasos en el 20 % y 1 vaso en el 10 %, siendo más frecuente la oclusión que la estenosis, más habitual en forma bilateral, con calcificaciones de la media, y afectación frecuente de arterias pequeñas subsegmentarias terminales (24).

Existe una relación estrecha entre el nivel de hemoglobina glucosilada y la enfermedad arterial periférica, ya que por cada 1 % de Hb A1C aumenta en un 26 % la enfermedad aterogénica periférica (31).

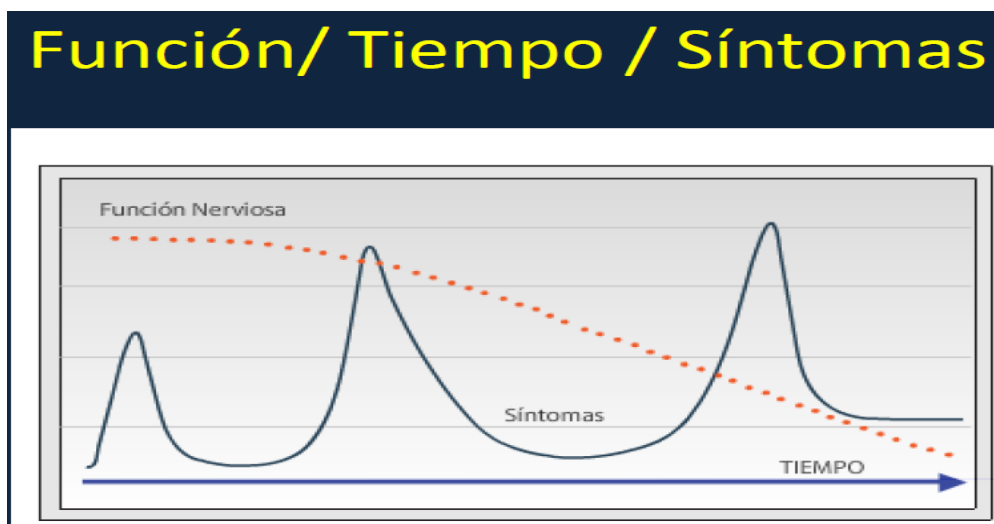
Tabla 8 Escala de Fontaine (Enfermedad arterial periférica).

ESCALA DE FONTAINE (ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA)	
Grados	Sintomatología
I	Ausencia de signos y síntomas
II A	Claudicación no incapacitante (más de 150 m)
II B	Claudicación incapacitante (menor a 150 m)
III	Claudicación incluso en reposo
IV	Úlcera isquémica o gangrena.

Fuente: (31).

En el diagnóstico de la enfermedad isquémica, además del examen físico ya comentado con la presencia de palidez, frialdad, pérdida del vello, distrofia ungueal, el signo de Buerger ya analizado y la palpación de los pulsos; es importante la realización de exámenes: como el índice Tobillo – Brazo con el eco-doppler. (18,24,39). Las úlceras de tipo isquémico producen, como ya se mencionó, las amputaciones más severas, frecuentes y complicadas, (de tipo supracondíleo); que las de tipo neuropático, donde las amputaciones son más de tipo distal y por lo tanto menos discapacitantes (40).

Figura 13 Relación tiempo de evolución- función nerviosa y sintomatología.



Fuente: (31).

Los factores de riesgo para la formación de la úlcera del pie diabético son : Diabetes de larga evolución, sexo masculino, edad avanzada, mal control metabólico, neuropatía periférica, alteraciones ortopédicas (biomecánica del pie), alteraciones dérmicas e infecciosas, isquemia micro-macrovascular arterial, presencia de amputaciones previas, úlcera no curada y de larga evolución de su infección (18,29).

4.1. La ateromatosis y bajo flujo sanguíneo.-

La aterosclerosis y la formación de placas de ateroma producen inflamación crónica y disfunción endotelial. La placa de ateroma como se mencionó puede ser: estable, pero progresiva, con la producción de estenosis microluminal y bajo flujo sanguíneo; o, la placa inestable, vulnerable con riesgo mayor de ruptura y posterior activación de la cascada de coagulación y microtrombosis. Además, la ateromatosis produce esclerosis y calcificación de la capa media arterial. (44).

Existen varios factores que nos llevan a la ateromatosis y disfunción endotelial en la diabetes, como son Insulino-resistencia, el déficit del óxido nítrico que es un vasodilatador microvascular, la dislipidemia, el estrés oxidativo. El aumento de vasoconstricción por incremento de la Endotelina 1 y de Angiotensina II colaboran con la hipoperfusión (43-44).

En la disfunción endotelial existe una disminución de la regeneración tisular: por aumento del factor de necrosis tumoral alfa, alteración en el factor beta de crecimiento tisular y en el factor vascular de crecimiento endotelial.

La calcificación medio arterial produce un aumento del tono y rigidez arteriolar, lo que ocasiona aceleración de la onda de pulso en el examen de eco doppler y pletismografía e incremento de la presión sistólica regional, luego aterosclerosis oclusiva acelerada o Enfermedad Oclusiva Arterial Distal (42).

El **estado procoagulante** para la formación de la trombosis micro y macrovascular está constituido por varios factores como: aumento del factor de Von Willebrand, el fibrinopéptido A, aumento de complejos de trombina-antitrombina III, disminución de prostaciclina (vasodilatadora y antiagregante); también contribuyen los factores antifibrinolíticos como el aumento del PAI ya señalado, la disminución del tPA o factor activador del Plasminógeno y la disminución del factor alfa 2 antiplasmina (34,35). Se ponen en marcha mecanismos de inflamación crónica con aumento de citoquinas y adhesinas

como ICAM, VCAM, que se producen por la disfunción endotelial y la vasoconstricción señaladas; se produce también, disminución de los factores de crecimiento y reconstrucción celular. Adicionalmente, los radicales libres y metaloproteasas producen la ruptura de la placa ateromatosa y la alteración del proceso de neoangiogénesis.

La placa de ateroma también lleva a la embolización distal, debido a la hemorragia subintraplaca que se desarrolla, produciendo un coágulo estenótico, turbulencia en el flujo sanguíneo y trombosis. La placa de ateroma produce también necrosis superficial y central con desprendimiento del tejido, trombosis, ulceración a nivel macroscópico (arterial) y a nivel microscópico (precapilar) (39,46).

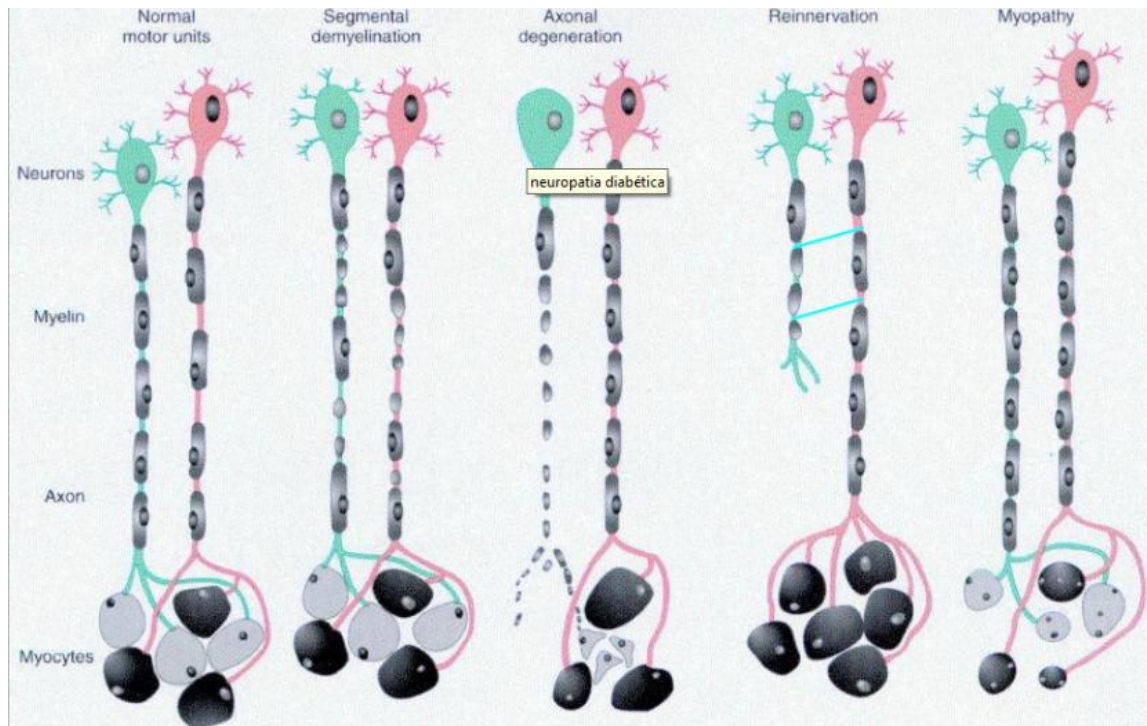
4.2 Otros factores de riesgo de la úlcera en el pie diabético.-

Son los cambios de coloración de la extremidad, la presencia de una úlcera previa o antecedentes de amputación, la presencia de retinopatía diabética, de síndrome metabólico, el mal control de la glicemia, el uso de calzado inapropiado o andar descalzo, sexo masculino, la DM de larga evolución y la edad avanzada (31,40).

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA.-

En los miembros inferiores, la neuropatía periférica en el diabético, se produce por un daño microangiopático (vasa nervorum), debido a varios factores como: hipoxia capilar arterial, hiperoxia capilar venosa, shunts arterio-venosos, presencia de arterias atenuadas con daño de la membrana basal de los vasos sanguíneos endoneurales, daño en la ATPasa Na⁺-K⁺, bajo flujo capilar, hipertrofia-hiperplasia perineural y alteraciones en la mielinización.

Figura 14 Segmentos anatómicos del daño neuropático.

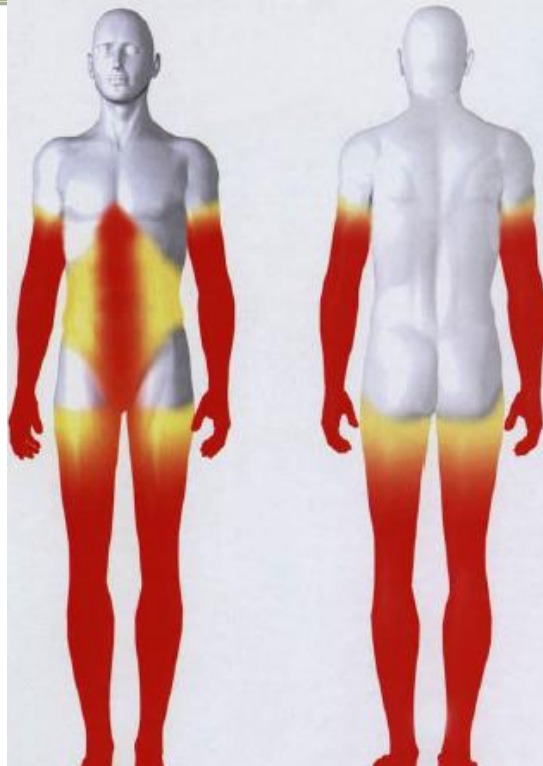


Fuente: (36).

Todo esto lleva a isquemia nerviosa y digital (45). La neuropatía en los miembros inferiores puede ser de tipo sensitiva con hipo o anestesia, tanto superficial como profunda y con afectación más frecuentemente a nivel de talón, planta, dedos y dorso del pie.

Figura 15 Polineuropatía periférica diabética: Zonas de afectación.

**LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA CON COMPROMISO
SENSITIVO MOTOR SIMÉTRICO Y DISTAL**



Fuente: (36)

También puede ser de tipo motor, con hipo/atrofia de los músculos flexores tanto en pie como en los dedos.

La neuropatía periférica motora produce inestabilidad postural con alteración de la marcha, también desvía el eje plantar produciendo una desigualdad de los miembros inferiores, y lesiones durante la marcha, que se observan 15 veces más frecuentemente en el diabético que en la población normal (esguinces, torceduras articulares) (44,45).

Figura 16 Examen físico de la polineuropatía diabética motora:
Valoración de la marcha.



Fuente: (35).

5.1. ALTERACIONES ORTOPÉDICAS.-

Son un importante factor de riesgo de la formación de úlcera en el pie diabético y son muy frecuentes, ya que según estudios hasta el 80 % de la población general puede tener hallux valgus, pie varo, pie valgo, plano o cavo, o hiper apoyo anterior plantar (II y IV dedos) (44,46).

Figura 17 Úlceras por alteraciones ortopédicas.

ÚLCERAS POR ALTERACIONES ORTOPÉDICAS

Fig 1. Illustration of ulcer due to repetitive stress



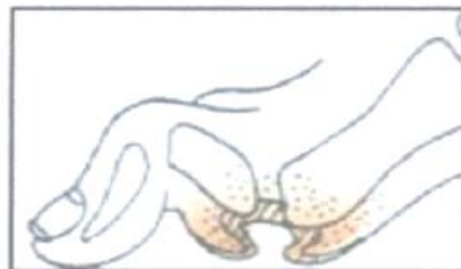
1. Callus formation



2. Subcutaneous hemorrhage



3. Breakdown of skin



4. Deep foot infection with osteomyelitis

Fuente: (36).

La inestabilidad del pie debida a la neuropatía motora diabética y los trastornos del equilibrio estático, se producen más frecuentemente en el obeso y en la estatura alta. Estas modificaciones biodinámicas tienen sus efectos especialmente en: (46)

- a) Limitación de la movilidad articular con cambios posturales, posicionales y trastornos de la marcha.
- b) Desestructuración ósea y articular, la osteo-artropatía de Charcot o el mal perforante plantar.
- c) Lesión de tejidos blandos como la piel en dermis, epidermis con presiones de fricción, lesión en el tejido celular subcutáneo con presión inercial y necrosis tisular (presión gravitatoria).
- d) Recurrencia de las úlceras.

5.2. LESIONES DERMATOLÓGICAS.-

La diabetes de larga evolución, con la microangiopatía mencionada y la presencia de microtraumatismos, provocan una serie de daños en la piel como la necrobiosis lipoidica, que es frecuente en los pacientes debutantes de diabetes. La piel gruesa, frecuente en DM tipo 1 de larga evolución, se debe a la glicosilación del tejido conectivo. Los xantomas eruptivos, relacionados con la hipertrigliceridemia, el hiperinsulinismo y las severas hiperglicemias, cuya frecuencia es menor (44,47).

Son lesiones de la piel relacionadas con la diabetes, que aparecen raramente:

- La bullosis diabeticorum, en relación con la DM tipo 2, con daño microangiopático y más en varones.
- La ictiosis adquirida, en relación con neuropatía de fibras C y microangiopatía, que se observa más en DM tipo 1.
- La dermatosis perforante, relacionada con insuficiencia renal y neuropatía diabética.
- El granuloma annulare relacionado con DM mal controlada.

Así mismo, es más frecuente la presencia de onicomycosis en el diabético (RR 2.7), cuya frecuencia aumenta en la edad avanzada, en varones con neuropatía tipo hipo o anestésica y relacionada también con el rascado. Por último, los callos también son factores de riesgo de la úlcera diabética (48,49).

Sumados a otros factores como los traumas o microtraumas, disfunción nerviosa sensorial, motora o autonómica, a la isquemia y a las deformidades del pie nos conducen a la úlcera (48).

6. LA HIPERGLICEMIA Y EL EFECTO NOCIVO EN LAS ÚLCERAS.-

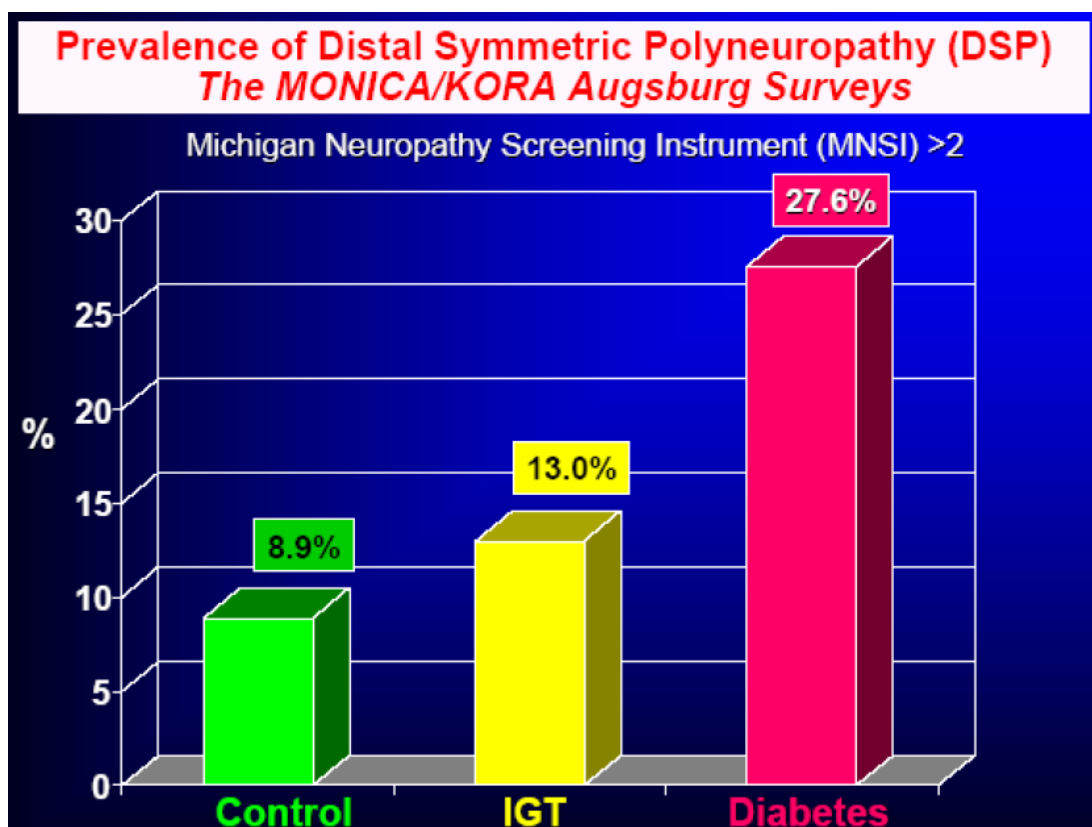
Está bien demostrado que la hiperglicemia y sus efectos metabólicos como insulino-resistencia, la neurotoxicidad producida por la hiperglicemia crónica, la glucosilación avanzada de las proteínas (AGES o productos finales de glucosilación avanzada), con lesiones irreversibles; y el estrés oxidativo en el metabolismo nos llevan a la úlcera y a la amputación.

La INSULINORESISTENCIA produce disfunción de proteínas de membrana: fosoinositol 3 cinasa (PI3K), Fosfocinasa B (PKB), y del glucotransportador 4 (GLUT 4). Así como alteración en la transducción nuclear, en los receptores activados de proliferación de Peroxisomas (PPAR gama), en el DNA o el factor nuclear kappa Beta (FNKB) (45,49).

La neurotoxicidad, producto de la hiperglicemia crónica, causa el bloqueo de la ATPasa Na⁺-K⁺ y activación de la **vía polyol: aumento de la aldosa reductasa** y aumento del **Sorbitol**, disminución del mioinositol, que se traduce en disminución de la energía de transmisión nerviosa, de la velocidad de conducción, con desmielinización y pérdida axonal.

La hiperglicemia sistémica de larga evolución, o glucosilación avanzada produce serios efectos a nivel **inmune**, con alteración de la función leucocitaria y de la activación del complemento. Además insuficiencia microvascular reversible, con menor vasodilatación endotelio- dependiente, hipoxia tisular, déficit de nutrientes y de óxido nítrico, con una menor capacidad antioxidante y una mayor generación de radicales libres (peroxinitritos). Añadido a esto existe alteración del volumen intravascular con desequilibrio hidro-electrolítico e hipofiltración glomerular (45,48).

Figura 18 Relación de la prevalencia de polineuropatía simétrica en relación a la evolución de la enfermedad.



Fuente: (35).

En el metabolismo local tisular existe una mayor glucólisis anaeróbica con producción de lactato, inmovilización extracelular de aminoácidos y lipoproteínas, con la consiguiente disminución de la producción de fibroblastos y de factores de crecimiento.

Por último, es importante la hiperagregabilidad plaquetaria, debido a la existencia mayor de INDUCTORES (adenosina, trombina y el colágeno), de SENSIBILIZADORES (Tromboxano A₂, PAI 1 y Fibrinógeno), y la de COADYUVANTES (fosfodiesterasa 3 y la glucoproteína IIb- IIIa) (45,48).

7. CLASIFICACIÓN DEL PIE DIABÉTICO.-

Se han propuesto múltiples sistemas de clasificación de las lesiones en el pie diabético. Sin embargo, ninguno de los sistemas propuestos ha logrado imponerse como el sistema definitivo, de elección.

El sistema de clasificación de lesiones en pie diabético ideal, debería estar diseñado para cumplir las siguientes condiciones (50):

- a) Proporcionar una descripción exacta del estado de la lesión, disminuyendo en lo posible la variabilidad interobservador.
- b) Ayudar a los clínicos en la elección del tratamiento adecuado según el estado de la lesión.
- c) Debería ser fácil de usar y con la capacidad de poder ser reproducido en los diferentes ámbitos asistenciales.
- d) Ser lo más específico posible, aportando información relevante respecto de las lesiones de pie diabético, en comparación con otras crónicas.
- e) Debe ser útil en el cálculo del pronóstico ante una posible amputación.
- f) Permitir una eficaz comunicación entre los diferentes profesionales implicados, mediante el uso del mismo lenguaje.
- g) Proporcionar datos que aporten información fiable, para ser utilizada en el ámbito de la gestión de recursos y de la investigación.

Existen múltiples sistemas de clasificación de heridas crónicas, la clasificación de Meggitt-Wagner es probablemente, junto con la clasificación de Texas, el sistema de estadiaje de lesiones de pie diabético más conocida, descrita desde 1976, por Meggitt y difundida por Wagner en 1981. Cada grado describe un tipo de lesión; los tres primeros grados recogen como descriptor principal la profundidad, el cuarto recoge como descriptor adicional la infección y los dos

últimos incluyen la enfermedad vascular. Además se incluyen una serie de características que ayudan al clínico en el estadiaje (51,52).

Algunos autores como Calhoun y col., concluyeron tras un estudio retrospectivo con 850 pacientes, que el sistema de Meggitt- Wagner permite el desarrollo de los algoritmos adecuados, aplicables en el tratamiento de pie diabético y proporciona un método conveniente de comparación para la comunicación científica.

De todas formas, actualmente parece imponerse la idea de que las clasificaciones donde se valoran parámetros por separado son preferibles, ya que permiten una mejor descripción del estado de la lesión, a este grupo pertenecerían clasificaciones como la escala Texas (53,54).

Table 9 Clasificación de Wagner del Pie Diabético.

CLASIFICACIÓN DE MEGGIT - WAGNER		
GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
I	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel.
II	Úlceras profundas	Penetra la piel grasa, ligamentos, sin afectar hueso, infectada.
III	Úlcera profunda más absceso (osteomielitis)	Lesión extensa y profunda, secreción, mal olor.
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie, de los dedos, talón o planta.

Fuente: (55).

La conocida como clasificación de Texas o simplemente “Escala Texas” es la más popular de las clasificaciones de lesiones de pie diabético. Desarrollada en la “University of Texas Health Science Center” de San Antonio, fue la primera

clasificación de tipo bidimensional. Diseñada por Lavery y Amstrong, en 1996 y posteriormente validada en 1998, es un sistema de clasificación donde las lesiones son estadiadas en base a dos criterios principales: profundidad y existencia de infección/isquemia (54-56). De esta forma en el eje longitudinal de la matriz se sitúa la profundidad, con cuatro grados (desde el 0 al 3), y en el eje vertical el parámetro infección/isquemia, asignándole cuatro letras (A: no presencia de infección/isquemia, B: presencia de infección, C: presencia de isquemia, D: presencia de infección/isquemia (57-62).

Table 10 Clasificación del pie diabético de la Universidad de Texas

CLASIFICACIÓN DE LESIONES DE PIE DIABÉTICO DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS

<i>ESTADÍO</i>	<i>GRADO</i>			
	0	I	II	III
0	Lesiones pre o post-ulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
A	No infectada no isquémica	No infectada no isquémica	No infectada no isquémica	No infectado no isquémica
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

Fuente: (66).

8. INFECCIONES EN EL DIABÉTICO.-

En el proceso infeccioso existe hipercatabolismo por cambios en los procesos metabólicos. En el metabolismo de los hidratos de carbono, existe una mayor captación de glucosa, aumento de gluconeogénesis proveniente de aminoácidos y una disminución de la glucólisis. En el metabolismo lipídico, hay aumento de la lipólisis con producción de ácidos grasos libres y cetogénesis. A nivel hormonal existe, durante la infección, disminución de la insulina local, con estimulación del glucagón, catecolaminas y cortisol (64).

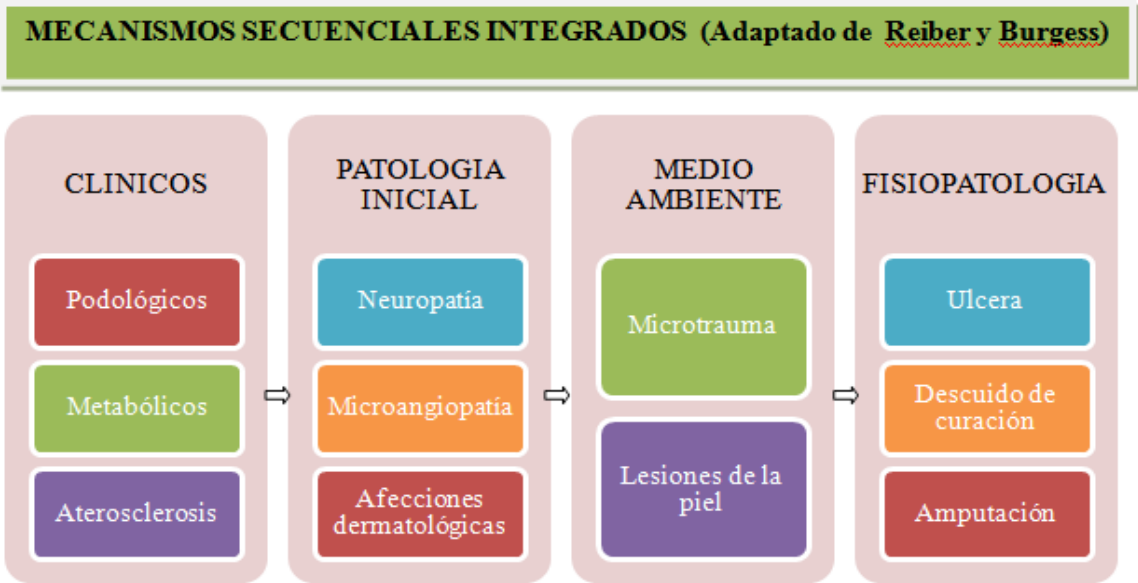
Durante la infección hay una lesión endotelial, por la presencia de mucopolisacáridos de la membrana bacteriana, de los microorganismos grampositivos; y por la endotoxina, que es el lipopolisacárido de los microorganismos gramnegativos.

En el impétigo la infección afecta al tejido de la epidermis; en la erisipela afecta a la dermis, tejido celular subcutáneo y grasa subcutánea superficial; en la celulitis, en cambio se afecta además la grasa subcutánea profunda y la fascia. En cambio, en la fascitis necrotizante la infección afecta a la fascia profunda y al músculo (Miositis) (65).

En algunos estudios, la presencia de **Candidiasis**, indica un déficit de la inmunidad celular, se correlaciona con el valor de hemoglobina glucosilada y puede incluso, ser un marcador de diabetes no diagnosticada y de microangiopatía (66,67).

Intértrigo bacteriano, una infección en pliegues cutáneos, es más frecuente en diabetes y en la obesidad. El microorganismo implicado es *Corynebacterium minutissimum*, cuyo desarrollo se ve favorecido por los niveles elevados y sostenidos de glucosa (67,68).

Table 11 Mecanismos secuenciales integrados de la úlcera pie diabético (Clínicos- Patológicos- Ambientales)



Fuente: (37).

Tabla 12 Factores de riesgo para la isquemia del pie diabético.

FACTORES DE RIESGO PARA LA ULCERA ISQUEMICA DEL PIE DIABETICO	
Duración de la diabetes	+++
Hiperglucemia crónica	+++
Hipertensión arterial	++
Tabaquismo	++
Dislipidemia: colesterol, Tgcds, HDL.	+

Fuente: (37).

El grado y la calidad de la **evidencia clínica** en las infecciones del pie diabético, no son las más deseables, debido a la falta de homogeneidad de los ensayos clínicos realizados, por lo que muchas de las decisiones se basan en opiniones de expertos. A esto tenemos que añadir el incremento de las resistencias bacterianas, principalmente por el desarrollo de enterobacterias que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). En los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico nuevo antibiótico, como ertapenem y linezolid, antibiótico muy eficaces frente a estos microorganismos (68).

La falta de estandarización del tratamiento de estas infecciones nos ha llevado a buscar las mejores pautas basadas en un estudio experimental para obtener la mayor eficacia clínica con el menor gasto (69,70).

8.1. Microorganismos implicados.-

Las relaciones entre los datos clínicos, las muestras microbiológicas y la prescripción antibiótica son importantes en el diagnóstico de la infección del pie diabético. No existen estudios comparativos adecuados que evalúen razonadamente la repercusión de los resultados microbiológicos en el tratamiento de la infección, modificación del exudado, dolor, curación y desarrollo de complicaciones; no obstante, conocer los microorganismos involucrados en este tipo de infecciones y su sensibilidad a los antibióticos es un buen apoyo para los tratamientos empíricos y la elaboración de guías terapéuticas (71).

La rentabilidad del cultivo depende de la calidad de la muestra y del medio de transporte usado; las muestras obtenidas con torunda de la superficie de las lesiones son de muy mala calidad, ya que contienen microorganismos tanto causales como contaminantes; y además, es un medio hostil para anaerobios y otros de difícil crecimiento. Las mejores muestras son las obtenidas con **jeringa** de lesiones supuradas, almacenadas en medios adecuados y para el crecimiento de anaerobios; y también, **el raspado o la biopsia de tejido del fondo** de la úlcera, después del desbridamiento, remitiéndolas al laboratorio en un contenedor estéril con solución fisiológica.

En los cultivos cualitativos, en muestras tomadas con torunda se puede escapar una de cada cinco infecciones. En **los métodos cuantitativos** se puede definir la infección de los tejidos blandos con la presencia de más de 10^5 UFC por cm² en

las muestras obtenidas con torunda y de 10^5 UFC por gramo de tejido en las tomadas por biopsia (72,73).

Aparte de los cultivos, se están incorporando cada vez más y con más fuerza las técnicas basadas en la detección, previa amplificación de ácidos nucleicos por medio de la **reacción en cadena de polimerasa (PCR)**, en las que se han usado para detectar microorganismos de crecimiento lento o difíciles de cultivar, y también para buscar genes determinantes de resistencia bacteriana (73,74).

También, hay que considerar la presencia de **biopelículas**, tanto en las úlceras como en el hueso infectado, en las cuales las bacterias sufren un proceso de adaptación, que lleva consigo una menor facilidad de crecimiento en los medios de cultivo habituales; y, en general, mayor resistencia a los antibióticos; hechos a tener en cuenta en el laboratorio de microbiología (75).

Los **hemocultivos** están indicados en las infecciones graves con síntomas sistémicos. Los cultivos de hueso ayudan a diagnosticar y tratar la osteomielitis, y deben considerarse siempre que se plantee un tratamiento antibiótico prolongado (74,75).

8.2. Diagnóstico etiológico.-

Como ya se analizó, la infección del pie diabético puede ser causada por cualquier microorganismo patógeno aislado o en múltiples combinaciones. Si bien los microorganismos grampositivos son los más frecuentemente aislados en las infecciones de tejido blando, y pueden propagarse al hueso; cualquiera otra bacteria grampositiva o gramnegativa, aeróbica o anaeróbica puede verse implicada (sobre todo en las infecciones crónicas, nosocomiales o más graves ya tratadas).

En las úlceras severas se recomienda antibioticoterapia activa frente a gram positivos, gram negativos y anaerobios; con elevada penetración tisular, especialmente a tejidos blandos y hueso; y con la mínima nefrotoxicidad (76,77).

Es importante determinar la magnitud de la afección vascular. Esta valoración puede realizarse por medio de la medición de la oximetría transcutánea (una vez que se ha controlado la inflamación), y de las presiones de pulso, por medio de una ultrasonografía doppler. Si se sospecha una isquemia grave se debe realizar una arteriografía de la extremidad inferior, incluídos los vasos del pie (76).

9. TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO.-

El tratamiento del paciente diabético con una infección en el pie, debe afrontarse bajo varios puntos de vista. Por un lado, aunque la **antibioticoterapia** desempeña un papel muy importante, el **tratamiento quirúrgico** (desbridamiento del tejido desvitalizado, drenaje de abscesos, revascularización, etc.), puede convertirse en algunos casos en determinante para la curación. Otros aspectos de gran importancia, son el adecuado control de la glucemia, la descarga de la zona del pie afectado, el uso apropiado de apósitos y, por último, la valoración y la actuación frente a la osteomielitis cuando esté presente (76).

El tratamiento ideal de las infecciones del pie diabético **es multidisciplinario** (internista, infectólogo, endocrinólogo, ortopedista, cirujano general y vascular, microbiólogo, rehabilitación, etc.), en estrecha relación con los centros de atención primaria, incluyendo, si es posible un podólogo, que resulta especialmente útil (77).

9.1 Tratamiento de la Neuropatía diabética.-




Existen muchos tipos de tratamientos, y otros tantos que están en investigación. Se debe aliviar el dolor desde un inicio con analgésicos, evitando el uso de antiinflamatorios no esteroideos por largo tiempo y en grandes dosis, debido a sus efectos indeseables renales y gastrointestinales, se prefiere analgésicos centrales opioides o con menores efectos indeseables como paracetamol.

Como primera línea se encuentran algunos medicamentos que pueden ser utilizados de acuerdo a la experiencia del médico, y sobre todo a la tolerancia del paciente.

En la actualidad se encuentra aprobada para la neuropatía diabética periférica simétrica sensitiva distal la **Pregabalina**, que es un modulador del canal de calcio $\alpha 2\text{-}\delta$, al momento existen 3 estudios controlados randomizados, las dosis de 75- 150 mg son en la mayoría de pacientes similares a placebo, mientras que dosis de 300- 600 mg han demostrado buena eficacia. Sus principales efectos indeseables son somnolencia, mareo, náusea, vómito, cefalea, etc (71,73).

Dentro de estos medicamentos de primera línea se encuentran también, los antidepresivos tricíclicos, siendo la **Amitriptilina** la más estudiada, en dosis de 50 a 100 mg al día, presenta limitaciones en su uso debido a sus efectos adversos anticolinérgicos como boca seca, somnolencia, retención urinaria, estreñimiento, y las potenciales anomalías de la conducción cardíaca e hipotensión ortostática (71,73).

Tabla 13 Tratamiento analgésico de primera línea para la polineuropatía diabética.

TRATAMIENTO ANALGÉSICO DE PRIMERA LÍNEA PARA LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA	
 <p>Primera línea: Duloxetina</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRSN • Aprobado por FDA para PNDD - 3 estudios CR - N = 1139 ; 12 semanas - Resultados positivos 	 <p>Primera línea: Pregabalina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modulador del canal del Ca $\alpha 2$-δ • Aprobado para PNDD • 3 estudios CR - 75 mg y 150 mg /día: similares a placebo - 300 -600 mg/día: Buena eficacia
 <p>Primera línea: ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina ha sido la más estudiada <ul style="list-style-type: none"> - Limitaciones por efectos adversos anticolinérgicos - Potenciales anomalías en la conducción cardíaca • Nortriptilina e Imipramina <ul style="list-style-type: none"> - Mejor perfil de efectos adversos pero solo a bajas dosis. A dosis mayores los efectos adversos pueden ser mayores • Desipramina es una alternativa en pacientes con intolerancia a amitriptilina 	

Fuente: (80).

La **Duloxetina** un inhibidor de la recaptación de serotonina, es otro fármaco bien estudiado, de primera línea, aprobado por la FDA para la polineuropatía periférica sensitiva de la diabetes, existen también 3 estudios controlados randomizados con 3 meses de tratamiento se ha demostrado buena eficacia, en dosis de 30 a 60 mg. (79-82)

Se han estudiado también medicamentos **anticonvulsivantes** como carbamazepina, fenitoína, con buenos resultados en el dolor de tipo neuropático, especialmente en el dolor trigeminal y glosofaríngeo (77,78)

Añadido al tratamiento medicamentoso, existen muchas técnicas para el tratamiento de la neuropatía diabética, se han propuesto: terapia de ultrasonido, láser, hidroterapia, electroterapia, electromagnetismo, acupuntura, etc. A continuación en el siguiente cuadro se expone los mecanismos de acción, las indicaciones y la evidencia de estos tratamientos.

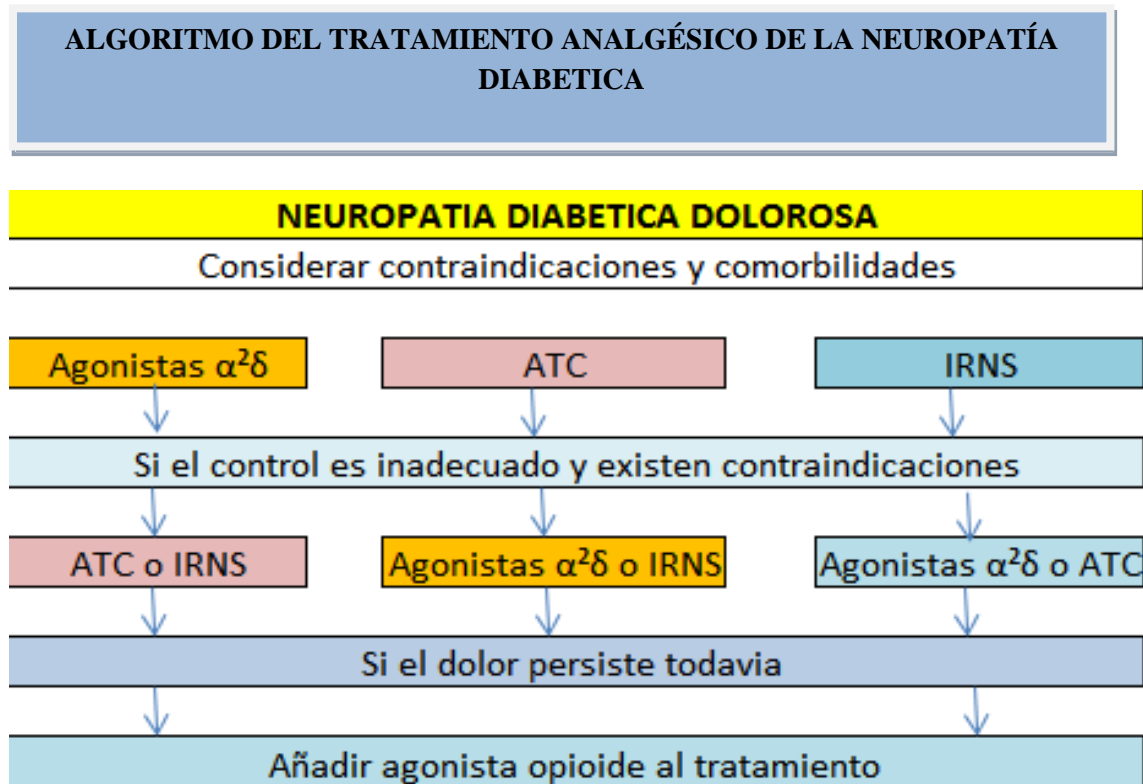
Table 14 Tratamiento no quirúrgico de las heridas crónicas diabéticas

TRATAMIENTOS NO QUIRURGICOS EN NEUROPATIAS Y HERIDAS CRÓNICAS			
TIPO	MECANISMO DE ACCIÓN	TIPO DE LESIÓN	EVIDENCIAS
Compresas de calor radiante	Mejora la oxigenación del tejido y aumenta la tensión oxígeno.	Heridas postoperatorias, úlceras diabéticas y úlceras de presión	Evidencia limitada, no uso rutinario.
Terapia de ultrasonido	Efector mecánicos tusilares de micromasaje, efecto antiinflamatorio y (reducción de macrofagos)	Úlceras de presión y varicosas.	Evidencia limitada, no uso rutinario.
Láser	Estimula al fibroblasto y el metabolismo del colágeno, aumenta la neovascularización e inhibe la inflamación.	Úlceras varicosas, diabéticas y quemaduras.	Evidencia limitada, no uso rutinario.
Hidroterapia	Produce debridamiento mecánico, remueve tejido desvitalizado y detritus del lecho de la herida.	Úlceras de presión varicosas, y otras heridas crónicas que contienen tejido necróticos y detritus.	Usada en USA, no bien aceptada en Inglaterra.
Electroterapia (TENS)	Estimula el sistema bioeléctrico endógeno del cuerpo por liberación de niveles terapéuticos de corriente eléctrica en la herida.	Usada para tratar úlceras isquémicas, diabéticas y úlceras de presión.	Evidencia limitada, usada en centros especializados.
Electroterapia magnética	Promueve la liberación de citoquinas y de células mononucleares en la aplicación tópica.	Úlceras isquémicas, de presión y úlceras varicosas.	Evidencia limitada, no uso rutinario.

Fuente: (37).

Muchas de estas terapias carecen de evidencias suficientes. No son de uso rutinario. Eventualmente podrían tener beneficios. No hay estudios con calidad suficiente para definir eficacia y costo-efectividad.

Tabla 15 Algoritmo del tratamiento analgésico de la neuropatía.



ATC: antidepresivo tricíclico

IRNS: inhibidor de la recaptación de norepinefrina-serotonina

Fuente: (37).

Figura 19 Fisioterapia de la neuropatía diabética.

FISIOTERAPIA DE LA NEUROPATÍA



Fuente: (37).

9.2. Tratamiento antimicrobiano.-

Es especialmente importante el tratamiento antibiótico, el mismo que está condicionado por la isquemia, que por un lado dificulta la llegada de los antibióticos al foco séptico, y por otro lado produce el deterioro de la función leucocitaria y de la función renal en este tipo de pacientes. El déficit funcional de los neutrófilos hace aconsejable el uso de antibióticos bactericidas durante largos períodos; y la isquemia descrita condiciona el empleo de dosis elevadas; por otro lado, la presencia de la insuficiencia renal conduce a evitar fármacos nefrotóxicos, como son los aminoglucósidos (74,75).

Infecciones superficiales y leves pueden ser tratadas ambulatoriamente en el domicilio, con antimicrobianos orales activos frente a cocos grampositivos aerobios (estafilococo aureus y estreptococos) y de buena biodisponibilidad. Una adecuada opción es amoxicilina-ácido clavulánico; en caso de alergia a betalactámicos puede emplearse levofloxacino o clindamicina y cotrimoxazol; si se trata de estafilococo meticilín-resistente se debe usar vía intravenosa vancomicina o linezolid; la duración del tratamiento en estos casos será entre 7 a 14 días (82).

En las **infecciones moderadas a graves** con riesgo de amputación se aconseja el tratamiento intravenoso y de amplio espectro por su naturaleza polimicrobiana, durante dos a cuatro semanas. Los antimicrobianos empleados deben ser activos frente a los siguientes microorganismos: cocos grampositivos aerobios (staphylococcus spp. y streptococcus spp.), bacilos gramnegativos (enterobacterias) y anaerobios (streptococcus spp., peptostreptococcus spp. y bacteroides spp.). En estas situaciones se puede emplear ertapenem, una cefalosporina de tercera generación más metronidazol, amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam; este último si hay sospecha de P. aeruginosa. Ertapenem, se convierte en un antimicrobiano de primera opción por vía parenteral, por su facilidad de uso (monoterapia y dosis única diaria), amplio espectro antimicrobiano que incluye enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido, penetración en los tejidos blandos y experiencia clínica favorable.(83,84).

Debe considerarse el tratamiento combinado con linezolid o un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina), en caso de:

- Aislamiento de estafilococo meticilino resistente (SARM).
- Riesgo de colonización por SARM (infección previa por este, antibioticoterapia o ingreso en hospitales o residencias de ancianos con más del 15 % de prevalencia de SARM).
- Gravedad del paciente que no permita errores en el tratamiento empírico.(83,88)

En las infecciones **muy graves que amenazan la vida** del paciente, las que hayan sido tratadas recientemente y las que no respondan a la terapia inicial, debe tenerse en cuenta la posibilidad de microorganismos menos habituales como enterococcus spp., estafilococos coagulasa negativos, SARM y pseudomona aeruginosa, por lo cual es aconsejable emplear un betalactámico antipseudomónico asociado a linezolid o un glucopéptido (83,84).

En caso de alergia a los betalactámicos puede usarse tigaciclina asociada a una fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) o a amikacina para cubrir P. aeruginosa (84).

En la actualidad no se puede precisar el significado clínico del hallazgo de ciertos microorganismos, como *enterococcus* spp., *staphylococcus epidermidis*, *estreptococos* del grupo viridans y *corynebacterium* spp. En muchas ocasiones se comportan como meros contaminantes, pero también se ha sugerido que, bien por sí solos o de forma sinérgica con otros agentes claramente patógenos, pudieran estar implicados en la infección, sobre todo si tenemos en cuenta la disminución de la actividad local de las defensas de estos pacientes y en particular cuando se aíslan en forma repetida y persistente. (83,85).

El fracaso del tratamiento antibiótico bien dirigido puede deberse a un cambio en la etiología (desarrollo de resistencias o sobreinfección) o a la extensión de la infección al hueso, lo cual obliga a un nuevo desbridamiento y a hacer más cultivos, incluyendo de tejido óseo.

Desde el punto de vista terapéutico hay que tener en cuenta que, los enfermos hospitalizados y los que han recibido tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, pueden estar predispuestos a la infección por bacterias resistentes, como SARM o *enterococcus* spp. resistentes a glucopéptidos. Respecto a *staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos, es de interés hacer notar que los dos primeros casos descritos en la literatura científica eran enfermos diabéticos, con úlceras crónicas infectadas y politratadas. Por otro lado, se debe indicar que, si bien antes SARM era patrimonio de los enfermos hospitalizados, ahora son cada vez más habituales en la comunidad (84,88).

Los microorganismos más frecuentemente aislados en las infecciones de parte blandas del diabético son: *Staphylococcus aureus*, *estreptococo* spp, *enterococo*, *Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.,), *Corynebacterium* spp, *Acinetobacter* spp., anaerobios como *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, etc (84,89).

10. TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS.

10.1 Principios generales para el manejo de la Osteomielitis.-

La Osteomielitis secundaria a la neuropatía y/o insuficiencia vascular, es una entidad especial, que se observa en pacientes con diabetes o alteraciones vasculares (o ambas) y se localiza casi de manera exclusiva en las extremidades inferiores. La enfermedad comienza de forma insidiosa, en un paciente con claudicación intermitente, pero a veces no se presenta dolor, debido a la neuropatía sensitiva en el área de piel traumatizada. La celulitis puede ser mínima y la infección avanza hasta el hueso (por ejemplo el dedo del pie, la cabeza metatarsiana, el hueso del tarso) (83,).

El examen físico no produce dolor (en caso de neuropatía avanzada) o produce un dolor extremo (si la destrucción ósea ha sido aguda). Puede haber o no un área de celulitis. En ocasiones, puede haber crepitación, que indica la presencia ya sea de anaerobios o enterobacterias. El examen físico debe incluir una evaluación cuidadosa del aporte sanguíneo a la extremidad afectada y de una neuropatía concomitante (75,90).

Para el diagnóstico de osteomielitis, la mejor aproximación inicial, es la capacidad de llegar al hueso en el examen, avanzando ligeramente e introduciendo una sonda quirúrgica estéril (prueba de la sonda), combinada con una radiografía simple. Si se detecta hueso en la introducción de la sonda, se recomienda el tratamiento para la osteomielitis. El tratamiento que se recomienda es idéntico al tratamiento de una infección de tejido blando con cobertura para estafilococo aureus y para anaerobios. Debido a que puede haber una osteomielitis oculta, si no es positiva la prueba de la sonda, se debe repetir la radiografía en 2 semanas y, en ocasiones se recomienda una **resonancia magnética nuclear**, que es el estándar de oro, en casos dudosos (75,89-90).

El pronóstico es malo debido a la insuficiencia vascular local, a la inmunodepresión subyacente del huésped para ayudar en la erradicación del agente infeccioso; y a la incapacidad de los antibióticos sistémicos para alcanzar el sitio de infección (79).

Los múltiples factores patogénicos, focos de contaminación, presentaciones clínicas y tipos de procedimientos ortopédicos relacionados con la osteomielitis, han imposibilitado una aproximación muy científica a la terapia con estudios muy bien controlados, estadísticamente válidos. Hay tres principios críticos que influyen en el manejo de la osteomielitis (75,89):

1. Tejido adecuado para cultivo e histopatología.
2. Régimen antimicrobiano específico.
3. Manejo quirúrgico apropiado.

El tratamiento incluye la terapia antimicrobiana, el desbridamiento quirúrgico o la resección y amputación. El tipo de tratamiento que se ofrece depende de la presión de oxígeno del tejido afectado, la extensión de la osteomielitis y la duración del daño, el potencial para la revascularización y las preferencias del paciente. La revascularización con frecuencia puede ser útil antes de que se considere la amputación (75,87). No existe evidencia científica que sugiera que el oxígeno hiperbárico sea útil para el tratamiento de osteomielitis diabética (75).

El desbridamiento quirúrgico y un tratamiento de 4 a 6 semanas de terapia antimicrobiana adecuada, puede beneficiar al paciente con osteomielitis localizada y buena presión de oxígeno en el sitio de infección. En caso de

reconocer el agente patógeno se debe proporcionar un tratamiento antibiótico intravenoso inicial, pasando a terapia oral durante 6 semanas, lo que puede llevar a un índice alto de curación. Si la infección es más difusa, hay una mala presión de oxígeno y no hay respuesta al tratamiento, se procede a la resección localizada del hueso infectado o a la amputación. (75).

Las resecciones digitales, las amputaciones transmetatarsianas y las desarticulaciones de la bóveda plantar permiten que el paciente camine sin una prótesis. Estas resecciones deben acompañarse con un tratamiento antibiótico por 4 semanas. Si es un corte quirúrgico transversal del hueso infectado administrar una terapia anti- infecciosa por dos semanas. Si el hueso infectado se elimina totalmente, administrar tratamiento antimicrobiano por 2 semanas, debido a que puede persistir alguna infección de tejido blando. Cuando el lugar de la amputación es proximal al hueso infectado y al tejido blando, se le da al paciente una profilaxis antimicrobiana estándar de ocho días. Por el contrario, se recomienda una terapia prolongada (mayor a 6 semanas), para la osteomielitis tarsana o de calcáneo, debido a que el hueso infectado se descombra y no se remueve por completo (75,88-90)

10.2 Diagnóstico: cultivo e histopatología.-

Si hay una enfermedad en la que sean importantes las muestras adecuadas para bacteriología, esta es la osteomielitis, debido a que el tratamiento se da durante muchas semanas, con más frecuencia por vía parenteral, después de que se obtienen los resultados del cultivo inicial. Las muestras adecuadas de tejido profundo infectado son; por tanto, muy útiles (comparadas con las muestras superficiales obtenidas a partir de úlceras o fístulas). Después de la evaluación clínica, se debe realizar una biopsia ósea y la muestra obtenida, debe presentarse para cultivo aeróbico y anaeróbico; y, también para la evaluación histopatológica. Los resultados de la tinción de Gram y el cultivo, obtenidos antes de la terapia, deben analizarse con todo cuidado (71,87).

La distinción entre colonización e infección de una úlcera crónica no es siempre posible. La colonización es la norma en las úlceras del pie diabético, y generalmente no interfiere la cicatrización. Cuando la carga bacteriana es mayor de 10^5 ufc/cm² o gramo de tejido (colonización crítica), se considera que los microorganismos son capaces de superar los mecanismos defensivos, retrasar la cicatrización, invadir los tejidos y producir una infección. No obstante, algunos patógenos, por su virulencia, son capaces de producir infecciones con carga bacteriana más baja, como sucede con *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*. Otros datos microbiológicos indirectos que

sugieren infección son: aislamiento del microorganismo en cultivo puro o de forma repetida y presencia de neutrófilos en la tinción de Gram (71,78).

10.3 Tratamiento de la osteomielitis: antimicrobianos específicos.

Cuando sea posible, el tratamiento antibiótico debe ser dirigido, después de obtener los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, si se requiere el desbridamiento inmediato y existe un riesgo significativo de bacteriemia o diseminación local de la infección, el paciente debe recibir terapia antimicrobiana empírica, sin esperar los resultados de los cultivos y después de los datos bacteriológicos. Posteriormente este tratamiento antimicrobiano puede modificarse, si es necesario, en base a los resultados de los cultivos y estudio de sensibilidad.

Los modelos experimentales han clarificado algunos principios básicos de la terapia antibiótica. Exceptuando las fluoroquinolonas, las que penetran bien al hueso, los niveles antibióticos en hueso 3 o 4 horas después de la administración, suelen ser bajos, comparados con los niveles en sangre. Por tanto, se deben usar dosis máximas de antibióticos por vía parenteral. Debido a que la revascularización ósea después del desbridamiento tarda 3 a 4 semanas, se requiere la terapia antimicrobiana prolongada, para tratar el hueso infectado viable y para proteger al hueso revascularizado.

Por lo general, se recomienda la terapia parenteral durante 4 a 6 semanas. En casos de necrosis ósea grave, la terapia parenteral puede prolongarse por 12 semanas. El inicio de esta terapia suele realizarse a partir del último desbridamiento mayor. El tratamiento antibiótico precoz, dado antes de la destrucción extensiva de hueso, produce los mejores resultados (75,78,87,).

La quimioterapia con un solo antimicrobiano, suele ser adecuada para el tratamiento de la osteomielitis de propagación hematógena. En los últimos años se han desarrollado experimentalmente nuevas opciones de terapia antimicrobiana y se han validado clínicamente.

En la osteomielitis hematógena en la infancia, la administración parenteral de antibióticos, puede seguirse (con el mismo índice de éxito), de una terapia oral por varias semanas, a menos que se conozca el microorganismo, que los signos clínicos cedan con rapidez, que el cumplimiento del paciente sea bueno y que se puedan monitorizar los niveles de antibiótico en sangre.

La terapia secuencial, debido a su costo reducido, que se está implementando con más frecuencia, es la administración parenteral de antibióticos primero en el hospital y, después como paciente externo. La terapia parenteral como

paciente externo, requiere un equipo de enfermeras y médicos, además de las condiciones sociales de vida mínimas (75,89) .

Entre las alternativas posibles, las fluoroquinolonas han sido uno de los avances más importantes para el tratamiento de la osteomielitis (71,87). Han mostrado ser efectivas en las infecciones experimentales, en muchos estudios aleatorios y no aleatorios en adultos. Aunque no se cuestiona su eficacia, en el tratamiento de la osteomielitis provocada por la mayoría de las enterobacterias, sus ventajas sobre la terapia convencional en la osteomielitis por *Pseudomonas* spp. o *Serratia* spp. no está todavía demostrada. Por el contrario, un cambio de vía intravenosa a oral, que implique ciprofloxacino (o levofloxacino) con rifampicina para *Staphylococcus aureus* se ha vuelto una práctica más común. La terapia oral a largo plazo, durante varios meses o (aunque con menos frecuencia) años, está dirigida a evitar las recaídas de la osteomielitis crónica, refractaria. (87-90)

La administración local de antibióticos, ya sea por instilación o usando microesferas de gentamicina, tiene aceptación tanto en Estados Unidos como en Europa; pero la técnica no se ha presentado aún en estudios clínicos controlados (78,79). La difusión antibiótica es limitada en tiempo y espacio, pero puede ser más beneficiosa en la osteomielitis secundaria a un foco de infección contiguo (79,90).

El tratamiento con cobertura para anaerobios se aconseja en lesiones necrotizantes, y en aquellas en las que están implicados microorganismos multirresistentes; también, en infecciones graves si existe alguno de los factores de riesgo descritos. Una vez conocido el agente causal y su sensibilidad, sobre todo si es en cultivo puro, se harán los cambios pertinentes para adecuar el tratamiento. (88,89)

Ante el fracaso de una terapia correcta, hay que valorar la necesidad de cirugía, y la existencia de microorganismos causales no aislados, por un mal procedimiento en la toma de las muestras o por cuanto son de difícil o lento crecimiento (72,88).

En un estudio de prevalencia de Martínez Gómez et al, publicado en Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, en España, en 62 pacientes diabéticos con infecciones moderadas o graves; la mayoría con tratamiento antibiótico previo en el mes anterior. Se recoge que fue monomicrobiana en casi el 60 % de los casos y *S. aureus* fue el patógeno más prevalente (33 %), seguido de *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., y *E. coli*. En cuanto a los anaerobios; solo se observaron en 9 de 41 casos, generalmente en cultivo mixto. El 38 % de *S. aureus* fueron SARM y la mayoría se aislaron en cultivo puro ($p < 0,05$) y en aspirados (91).

Por el contrario; los enterococos y *P. aeruginosa* se aislaron en más de la mitad de los casos, junto a otros patógenos y en exudados. Respecto a los bacilos gramnegativos, cerca del 30 % de *E. coli* eran resistentes a amoxicilina-ác. clavulánico y ciprofloxacino. Estos resultados están en consonancia con otros publicados en los últimos años y vienen a demostrar el aumento progresivo de patógenos multirresistentes en el pie diabético, particularmente de SARM (88,89).

A pesar de esta realidad, la polémica continúa sobre cuál es el significado patógeno de cada uno de estos y, si es el mismo en todos los pacientes donde se aíslan. ¿Se deben tratar todos y siempre?. Esta pregunta aún no se ha resuelto y la respuesta se limita por la repercusión que tiene en el incremento de resistencias y costes sanitarios. De momento, la gravedad de la infección, los factores de riesgo de patógenos multirresistentes y su aislamiento en cultivo puro, son los principales datos que se deben valorar para tomar la decisión final (7688-90).

10.4 Manejo quirúrgico apropiado.-

Por lo menos se debe discutir un método combinado antimicrobiano y quirúrgico en todos los casos. En un extremo del espectro (por ejemplo, la osteomielitis hematógena), la cirugía no suele ser necesaria; en el otro extremo (una fractura infectada consolidada), la curación se puede lograr con un tratamiento antibiótico mínimo a menos que se elimine el material extraño. El manejo quirúrgico apropiado incluye el drenaje, el desbridamiento minucioso y la extirpación del espacio muerto. Lo ideal es que la terapia antimicrobiana específica se inicie antes de que se lleve a cabo el desbridamiento. Este incluye la retirada de todas las aplicaciones ortopédicas, con excepción de las que se consideran absolutamente necesarias para la estabilidad. En realidad, se debe repetir el desbridamiento; por lo menos, para asegurar que se eliminó todo el tejido no viable (72,79).

La protección de heridas también es un principio importante para el manejo quirúrgico. Se deben cubrir las heridas abiertas para prevenir que las bacterias alcancen el hueso. Las fracturas postraumáticas infectadas son muy difíciles de tratar. Se han desarrollado numerosas técnicas para el manejo del hueso expuesto, y cualquier espacio muerto creado por el traumatismo y el desbridamiento, como el uso de colgajos locales del tejido vascularizado, transferido desde un sitio distante, los injertos porosos de hueso y la implantación de microesferas acrílicas, impregnadas con uno o más agentes antibacterianos; en osteomielitis, el dispositivo de fijación de Ilizarov permite la

extirpación de segmentos mayores, combinados con nuevo crecimiento óseo, en forma progresiva, aunque el proceso es lento (75,82,88).

10.5 Valoración de la respuesta clínica.-

Puede ser difícil valorar la respuesta a la terapia, debido a que el reposo en cama o la modificación de la actividad física, por sí solos, pueden mejorar los síntomas de manera temporal. A pesar de la terapia antibiótica apropiada, los cambios radiológicos y en la resonancia nuclear de la osteomielitis, pueden empeorar por varias semanas. Por tanto, durante la terapia antibiótica, no se recomiendan estudios radiológicos seriales o de resonancia magnética, muy seguidos. Tal vez la respuesta clínica y la velocidad de sedimentación o la PCR (Proteína C Reactiva), sean los criterios objetivos más útiles disponibles, para monitorizar la respuesta a la terapia (74,-78).

Debido al curso prolongado de la osteomielitis; la curación se define como la resolución de todos los signos y síntomas de la enfermedad activa, al final de la terapia, y después de una observación mínima post tratamiento de un año. Por el contrario; el fracaso se define como una falta de respuesta aparente a la terapia, como lo evidencia uno o más de los siguientes acontecimientos: persistencia de exudado, recurrencia de una vía sinusal o un fracaso para cerrar una vía sinusal, persistencia de signos sistémicos de infección (escalofríos, fiebre, pérdida de peso, dolor en el hueso), y progreso de una infección ósea, mostrada por medio de métodos de imagen (radiografía, TAC, RMN) (75,92-94).

En este estudio, se pretende saber cuales son los principales factores de riesgo para la infección multirresistente, así como, cuales son los microorganismos más frecuentemente implicados en este tipo de infecciones (95-99).

11. EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN LA ÚLCERA DEL PIE DIABÉTICO.-

El tratamiento recomendado en el pie diabético, se basa en una combinación de medidas de índole médico- quirúrgicas, como es el buen control metabólico, antimicrobianos sistémicos y de uso local, apósitos con coloide, aspiración por presión negativa, factores de crecimiento, desbridamiento, así como, revascularización endovascular y quirúrgica (100,101). Sin embargo, ninguna de ellas ha demostrado tener un impacto directo, en la reducción de las tasas de amputaciones ni de sus recurrencias (101); han mostrado un éxito clínico limitado, incluso cuando han estado incluidas en programas de atención integral de las heridas. Las recidivas siguen siendo un problema, que obstaculiza la eficacia clínica de las terapias actuales a corto plazo.

La aplicación tópica del factor de crecimiento humano se remonta a casi 30 años. Sin embargo, dos factores principales redujeron el entusiasmo inicial: el descubrimiento casi simultáneo de que los factores de crecimiento estaban involucrados en el crecimiento de tumores malignos (102) y los resultados desalentadores de un ensayo clínico riguroso, en el que se administró el factor de crecimiento epidérmico por vía tópica en heridas agudas de voluntarios sanos, inducidas y controladas experimentalmente. De estos estudios, emergieron los conceptos de la necesidad de acondicionamiento previo del lecho de la herida crónica y, de la confirmación de la biodisponibilidad local del factor de crecimiento, para lograr la estimulación subsiguiente del receptor y la activación de señales posteriores (103).

Entre las opciones farmacológicas actualmente disponibles, los factores de crecimiento de uso tópico, entre ellos el factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (Heberprot- P), producto liofilizado, sintetizado en 1999 en Cuba, es un producto basado en una neopidermina, de la cual se tiene una vasta experiencia en el tratamiento del pie diabético, de administración parenteral, estéril, de color blanco, libre de preservativos, en dosis de 75 ug/bulbo (100). Han despertado gran interés por su capacidad de estimular la granulación y reepitelización. Sin embargo, están indicados en pacientes con lesiones de pequeño tamaño (hasta 1 cm²) y de etiología neuropática (104,105). Además, la necesidad de su aplicación local, explica su baja biodisponibilidad, debido a la presencia de tejido necrótico, inflamación y niveles aumentados de proteasas en las lesiones (106). Produce su efecto sobre la cicatrización y epitelización de las heridas, al estimular la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales de vasos sanguíneos. A pesar de que el producto se considera seguro, se recogen escasos eventos adversos, tales como dolor y quemazón en el sitio de aplicación, escalofrío, infección local y fiebre (107,108).

La administración local intralesional de factor de crecimiento epidérmico humano, para promover la granulación y cicatrización de úlceras crónicas severas de pie diabético, es una nueva alternativa que se ha comenzado a utilizar en la práctica médica en ciertos países (108).

Este tratamiento ha mostrado, en varios estudios, cifras estadísticamente significativas, con más de un 85 % de eficacia en los grupos de pacientes portadores de pie diabético. En un primer estudio, realizado en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular de Cuba, con 29 pacientes con úlceras del pie diabético isquémicas y neuropáticas, grado IV según la escala de Wagner y sin otra alternativa terapéutica, a dosis de 25 ug por vía intralesional. Se recoge un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico con dos niveles de dosis de Heberprot- P, donde se incluyeron 41 pacientes, con úlceras grado III o IV según Wagner, concluyéndose que el producto es efectivo

y seguro en el tejido de granulación útil. No se detectaron diferencias en la aparición de eventos adversos entre los dos grupos de dosis (109).

En otro estudio realizado en el hospital “Hermanos Ameijeiras” en el 2007, se incluyeron 20 pacientes con úlceras grado III y IV de Wagner. Se obtuvo tejido de granulación útil en el 100 % de los pacientes, epitelización completa de la lesión en el 80 % de los pacientes y ningún paciente fue amputado. Se aplicó Heberprot-P de 75 ug por vía intralesional. El producto fue bien tolerado (110).

En un ensayo clínico fase III con Heberprot-P aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, se incluyeron 149 pacientes divididos en tres grupos: grupo 1 (75 ug) n= 53; grupo 2 (25 ug) n=48, y grupo 3 (placebo) n= 48. Los efectos adversos recogidos en ambos grupos de tratamiento fueron: dolor en el sitio de administración (32 %), tremor de frío (30,8 %), quemazón en el sitio de administración (27,1 %), infección local (18,5 %), escalofríos (18,5 %), anemia (8,6 %), fiebre (7,4 %), náuseas (5,1 %), vómitos (6,1 %), y dolor precordial (4,9 %). El análisis entre los grupos de tratamiento, mostró diferencias estadísticamente significativas solamente para el caso de los escalofríos y tremor de frío, los cuales fueron más frecuentes en el grupo 1 (tratamiento) (103,111).

En la DM se observa el fracaso del proceso de reparación de los tejidos blandos periféricos distales, con las consecuentes características de las heridas crónicas. Estas muestran prolongadas reacciones inflamatorias celulares y no celulares, que dificultan la transición a la fase de granulación, inhibiendo la contracción del borde y enlenteciendo la reepitelización. Como ya se ha indicado, la hiperglicemia es el detonador de numerosos procesos que conducen al fenotipo proinflamatorio, prooxidante y prodegradativo de estas lesiones (105).

La evidencia ha demostrado que, los pacientes diabéticos tienen una reducción tisular de las concentraciones de factores de crecimiento, especialmente del factor de crecimiento epidérmico.

Esta disminución afecta la cicatrización natural de las heridas, y conduce a heridas crónicas que no cicatrizan y a úlceras del pie diabético que posteriormente, pueden llevar a la amputación de las extremidades. Más de la mitad de los pacientes tienen también una enfermedad vascular periférica, a nivel de las extremidades inferiores, que conlleva una falta de oxigenación del pie (pie isquémico); estas úlceras isquémicas son las de más difícil tratamiento y tienen un mayor riesgo de amputación (105,106).

Las proteasas presentes en las heridas agudas ulceradas, reducen la biodisponibilidad del factor de crecimiento epidérmico (FCE), estudios anteriores habían demostrado la necesidad de una interacción prolongada entre el FCE y su receptor, para lograr una significativa respuesta del tejido de

granulación; la inyección profunda del FCE en los bordes y el fondo de la herida permitiría una mayor respuesta farmacodinámica, en términos de tejido de granulación y de cierre de la herida (105,107). Las inyecciones en la base y en las paredes (incluyendo la unión dermo-epidérmica), posiblemente también reducen la degradación del factor, después de su aplicación tópica y su contacto con el exudado de la herida. Los fibroblastos que se encuentran en el estrato más superficial de la piel, expresan una cantidad superior de moléculas glicosiladas, de elastasa y de proinhibitina, que es un inhibidor conocido de la progresión del ciclo celular (108-112).

El factor de crecimiento contrarresta eficazmente el envejecimiento de los fibroblastos presentes en una úlcera, incluyendo los de la úlcera diabética, y estimula su proliferación. La preparación adecuada del lecho de la herida, mediante el desbridamiento adecuado y la eliminación de la infección es necesaria antes de la infiltración (105,111).

Para la curación de las heridas en diabéticos, la infiltración con FCE no sustituye los procedimientos estándares, pero debería ser incorporada en el cuidado completo de estas, junto con las intervenciones médicas de control de glicemia y la creatinina (112-115).

El desarrollo del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, representa una significativa mejora, ya que al administrarse por vía peri e intralesional, permite obtener altas concentraciones de factor de crecimiento epidérmico, en úlceras de gran tamaño y profundidad, con alta eficacia clínica. Su potencia terapéutica quedó evidenciada en diversos estudios, siendo este ensayo fase III, doble ciego y controlado con placebo el que mostró una tasa de granulación completa del 87 %, tras finalizar el tratamiento. La cicatrización completa, sin recurrencia de la lesión, se evidenció en el 75 %, de los pacientes tratados con este producto (116-118).

En Argentina, desde la aprobación de su uso en febrero de 2009, numerosos pacientes han sido tratados en diversos centros del país. En un estudio en este país, con 130 casos de pie diabético, se determinó que la mayoría de las características basales de los pacientes como: edad, tipo, tiempo de evolución de la diabetes y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares como dislipidemia, hipertensión, tabaquismo, obesidad, no fueron determinantes en la respuesta al tratamiento obtenido; ya que, el porcentaje de pacientes respondedores entre los distintos grupos fue similar, la mayoría de pacientes (91%), presentó respuesta a la estimulación de granulación, tras la administración peri e intralesional de Heberprot-P.

El porcentaje de respondedores, en pacientes sin antecedentes neuropáticos fue ligeramente superior al observado en los pacientes con presencia de enfermedad macrovascular (isquémicos o neuroisquémicos) (96% vs 91%). El

23% presentó una granulación total de la úlcera en menos de 8 semanas. El porcentaje de recurrencia tras 6 meses de seguimiento fue bajo (4,2%); es necesario destacar que los pacientes incluidos en este análisis, presentaban úlceras complejas y muchos de ellos estaban en riesgo inminente de ser derivados para una amputación mayor. Los efectos adversos se presentaron en el 28,9%, fueron en su mayoría de grado leve a moderado. Las reacciones más frecuentes fueron: escalofríos (5,6%), dolor en el sitio de aplicación (3,2%), fiebre (1,6%), hipotensión arterial (1,6%) e infección local (0,8%). Las reacciones graves solo aparecieron en 3 pacientes, dos con celulitis que debieron hospitalizarse y uno con anafilaxia que también requirió hospitalización (119-121)

Tras la reciente incorporación de este nuevo fármaco en Ecuador, está siendo utilizado desde hace aproximadamente tres años, en la actualidad se encuentra en marcha un estudio multicéntrico, en los principales centros hospitalarios y ciudades del país.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS.

La úlcera severa y posterior amputación en el Pie Diabético es una entidad catastrófica, tanto desde el punto de vista médico y psicológico como desde el punto de vista social y productivo. Por lo que el objetivo principal de este trabajo es:

Poner en marcha una metodología que permita un mejor control de la enfermedad; y la prevención de estas complicaciones, requiere un mejor conocimiento de los factores de riesgo que inciden en su aparición, en un área con las características socio-sanitarias de Ecuador: con alto porcentaje de población rural, presencia de analfabetismo y de pobreza, nivel educativo bajo y áreas con dificultades orográficas y de difícil acceso; así como, baja cobertura de los servicios de salud pública y de seguridad social (35%). Por ello, el trabajo actual se planteó con el objetivo principal de conocer las características clínicas, etiología, tratamiento y complicaciones del paciente hospitalizado con úlcera del pie diabético en hospital general Enrique Garcés de Quito (Ecuador).

Para completar este objetivo principal, se ha considerado estudiar:

- Los factores de riesgo significativos en la producción de la úlcera severa y amputación;
- El tipo de infección.
- La sensibilidad a antimicrobianos, de los microorganismos implicados en la infección.
- El tratamiento antibiótico.
- La amputación como punto final de esta patología, y su relación con diferentes factores de causalidad.

Se han considerado tres objetivos específicos:

- Estudiar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de úlcera severa y de amputación.
- Evolución de la terapia con antibióticos de elevada actividad intrínseca y de última generación vs. terapia antibiótica tradicional específica de espectro reducido.
- Determinar la eficacia del uso del Factor de Crecimiento Epidérmico (Heberprot), en pacientes con úlcera severa del pie diabético.

Para estudiar estos tres objetivos se ha hecho un estudio dividido en 3 capítulos. En el primer objetivo, se ha querido demostrar el mayor o menor peso, estadísticamente significativo, de los diferentes factores de riesgo para la presencia de amputación, como se ha mencionado. Este es un estudio observacional con 147 pacientes.

En el segundo objetivo, se quiere analizar la mayor o menor eficacia del tratamiento, y por consiguiente el desenlace de amputaciones al comparar un grupo 34 pacientes en el cual se inició tratamiento antibiótico más agresivo, de última generación, versus el inicio de antibióticos de espectro más específico y por consiguiente de menor costo en otro grupo de 34 pacientes. Este es un estudio experimental, aleatorio, controlado.

El tercer objetivo, en el que se compara el tratamiento del Factor de Crecimiento Epidérmico (Heberprot), añadido al tratamiento convencional versus solamente el tratamiento convencional de la úlcera de pie diabético, es decir, antibioticoterapia, limpiezas quirúrgicas, curaciones. Este también es un estudio experimental, igualmente aleatorio, randomizado, controlado con 90 pacientes.

MATERIALES Y METODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para completar el estudio se lo ha dividido en tres grupos, el primero es un estudio observacional y los dos siguientes son de tipo experimental. Describiremos a continuación cada uno de los estudios por separado.

1. Primer Objetivo: Estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de úlcera severa y amputación en el pie diabético.

Este es un estudio de tipo observacional, realizado en 147 pacientes en el Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito, Ecuador; durante los años 2013, 2014 y 2015. Es un hospital de segundo nivel, con 300 camas, ubicado en el sector sur de la ciudad, que tiene una Unidad de Pie Diabético, en la que se atienden a 15 pacientes al día con úlceras en sus pies. Además, en Consulta Externa se brinda la atención de aproximadamente 18.000 pacientes al mes, de los cuales 1600 son diabéticos. En este hospital existen 14 médicos internistas, y 1 diabetólogo; además de las otras especialidades: Traumatología, Cirugía, Pediatría, Ginecología, Cuidados Intensivos, Oftalmología, Otorrinolaringología, Cirugía Plástica, Vascular, Gastroenterología, Nefrología, Neumología, Oncología, etc.

En la Unidad del Pie Diabético colaboran además, el Servicio de Cirugía Vascular, Traumatología, Cirugía Plástica, Rehabilitación y el de Emergencias. En hospitalización donde se realizó esta investigación, existen 62 camas en el Servicio de Medicina Interna, 12 en Cirugía Vascular; servicios a donde principalmente van los pacientes con estas infecciones. Los servicios de apoyo son Terapia Intensiva, en casos graves, Imagen, Laboratorio y de Rehabilitación.

Mediante una hoja de recolección de datos (anexo 1), se recogieron los principales factores de riesgo que influyen en la producción de úlcera severa y amputación en el pie diabético: presencia de neuropatía de fibra nerviosa fina o gruesa, retinopatía, enfermedad isquémica vascular, alteraciones estructurales del pie y deformaciones, control glucémico, tiempo de evolución del proceso diabético, o dislipidemias, desnutrición, escolaridad, sexo, edad, presencia de daño renal, tipo de tratamiento (oral o con insulina), obesidad, transaminasas (síndrome metabólico), y severidad de la úlcera.

1.1. Criterios de Inclusión:

1. Se incluyeron los pacientes hospitalizados del Hospital Enrique Garcés, con úlcera de pie diabético, durante los años 2013 a 2015.
2. Edad mayor de 15 años (hospitalización de adultos).
3. Que se encuentre en condiciones físicas y mentales aptas para colaborar con el estudio.
4. Consentimiento informado para realizar el estudio.

1.2. Criterios de exclusión:

1. No encontrarse en condiciones físicas o mentales el paciente para la realización del estudio.
2. No deseo del paciente de participación en el estudio.
3. Paciente en edad infantil (menor de 15 años).

1.3. Método estadístico:

La intención del presente estudio es definir los factores de riesgo más relevantes para la producción de la úlcera; así como su nivel de prevención y los factores de mal pronóstico de la úlcera, para el desarrollo de resistencias bacterianas y /o de amputaciones.

El hospital Enrique Garcés es un hospital de especialidades, de la ciudad de Quito- Ecuador , con una capacidad de 400 camas. Los pacientes corresponden a pacientes hospitalizados con este diagnóstico.

Este es un estudio observacional en el que se usará el siguiente modelo econométrico:

$$Y_i = \alpha_1 + \alpha_2 X_{2i} + \alpha_3 X_{3i} + \alpha_4 X_{4i} + \dots + \alpha_k X_{ki} + e_i$$

En donde, Y_i es una variable dicotómica que toma el valor de 1 si el paciente desarrolló úlcera de pie diabético y 0 si no se desarrolló la úlcera. Las variables independientes (o factores de riesgo) a ser incorporadas son las siguientes: edad, sexo, nivel educativo, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de control de la diabetes, presencia de neuropatía o la presencia de factores de riesgo de isquemia, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, índice tobillo / brazo, malformaciones en el pie, alteraciones en la marcha.

Los coeficientes alphas nos permiten ver si el factor analizado es estadísticamente significativo o no, así como cuantificar su importancia en el desarrollo de úlcera de pie diabético.

2. Segundo Objetivo: Evolución de la terapia con antibióticos de elevada actividad intrínseca de última generación vs. Terapia antibiótica convencional de espectro reducido.

Se estudiarán pacientes con diagnóstico de Pie Diabético severo, clasificación de Wagner 4 y 5, del Hospital Enrique Garcés, de hospitalización, para el periodo comprendido entre el año 2013, 2014 y 2015.

Es un diseño experimental, con 68 pacientes, que consistirá en (previa firma del consentimiento informado), aleatoriamente asignar, a los pacientes con infección de úlcera de pie diabético (Wagner 4 y 5), no multirresistente, a recibir en forma empírica dos o más antibióticos de última generación, de elevada actividad intrínseca como son los carbapenémicos, glicopéptidos (vancomicina), beta lactámicos de amplio espectro como (piperacilina tazobactam), oxazolidonas sintéticas (linezolid), polipéptidos polimixina E (colistina), gliciliclinas (tigeciclina) y quinolonas de cuarta generación. (grupo tratamiento de 34 pacientes) vs. Recibir antibioticoterapia empírica convencional, de espectro reducido (grupo control de 34 pacientes) como ampicilina, clindamicina, claritromicina, metronidazol, penicilina, quinolonas de primera generación, etc., de acuerdo a lo descrito.

Todos los pacientes recibieron los controles, curaciones, insulino terapia (en forma similar para los dos grupos).

2.1. Criterios de Inclusión:

1. Se incluyeron los pacientes hospitalizados del Hospital Enrique Garcés, con úlcera de pie diabético, durante los años 2013 a 2015.
2. Edad mayor de 15 años (hospitalización de adultos).
3. Que se encuentre en condiciones de colaboración con el estudio
4. Consentimiento informado para realizar el estudio.

2.2. Criterios de exclusión:

1. No encontrarse en condiciones físicas o mentales el paciente para la realización del estudio.
2. No deseo del paciente de participación en el estudio.
3. Paciente en edad infantil (menor de 15 años).

2.3. Método estadístico

Se utilizará el siguiente modelo econométrico.

$$Y_i = \alpha_1 + \alpha_2 X'_{2i} + \alpha_3 T_i + e_i$$

En donde Y_i es una variable dicotómica que indica si el paciente se curó o si tuvo que ser amputado. X_i es un vector de variables de control que incluye variables demográficas (edad, sexo, nivel de escolaridad); así como variables clínicas (hipertensión, dislipidemia, neuropatía diabética, isquemia, etc.). La variable T_i toma el valor de 1 si el paciente fue tratado con antibiótico de última generación y el valor de 0 para los pacientes tratados con antibiótico convencional. En la medida en que la asignación al tratamiento fue aleatoria, la variable T no tiene problemas de endogeneidad y el coeficiente α_3 nos dará el efecto de recibir un antibiótico de última generación versus recibir un antibiótico convencional.

Los métodos estadísticos utilizados son el SPSS y el Stata.

3. Tercer Objetivo: Determinar la eficacia del uso del Factor de Crecimiento Epidérmico (Heberprot) en pacientes con úlcera severa del pie diabético.

El objetivo del presente estudio es analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con Heberprot- P en pacientes con úlceras severas de pie diabético.

Es un diseño experimental con 90 pacientes, que consiste en asignar aleatoriamente a los pacientes con infección de úlcera de pie diabético (Wagner 4 y 5), a recibir antibióticos más el factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P) (grupo tratamiento de 45 pacientes) vs. Recibir

antibioticoterapia convencional sin dicho factor de crecimiento epidérmico (grupo control de 45 pacientes).

Todos los pacientes recibieron los controles y el tratamiento integral de la úlcera, curaciones, insulino terapia en forma similar para los dos grupos.

3.1. Criterios de Inclusión:

1. Se incluyeron los pacientes hospitalizados del Hospital Enrique Garcés, con úlcera de pie diabético, durante los años 2103 a 2015.
2. Edad mayor de 15 años (hospitalización de adultos).
3. Que se encuentre en condiciones de colaboración con el estudio
4. Consentimiento informado para realizar el estudio.

3.2. Criterios de exclusión:

1. No encontrarse en condiciones físicas o mentales el paciente para la realización del estudio.
2. No deseo del paciente de participación en el estudio.
3. Paciente en edad infantil (menor de 15 años).

3.3. Método estadístico :

Se utilizará el siguiente modelo econométrico.

$$Y_i = \alpha_1 + \alpha_2 X'_{2i} + \alpha_3 T_i + e_i$$

En donde Y_i es una variable dicotómica que indica si el paciente se curó la úlcera, si tuvo empeoramiento de la úlcera o tuvo que ser amputado.

X_i es un vector de variables de control que incluye variables demográficas (edad, sexo, nivel de escolaridad), así como variables clínicas (hipertensión, dislipidemia, neuropatía diabética, isquemia, etc.). La variable T_i toma el valor de 1 si el paciente fue tratado con el factor de crecimiento epidérmico, y el valor de 0 para los pacientes tratados con antibióticos sin el factor de crecimiento epidérmico. En la medida en que la asignación al tratamiento fue aleatoria, la variable T no tiene problemas de endogeneidad, y el coeficiente α_3 nos dará el efecto de recibir el tratamiento con el factor de crecimiento epidérmico (Heberprot- P) versus recibir el tratamiento habitual sin el factor de crecimiento epidérmico. Se utilizará el método estadístico SPSS y Stata.

4. CONTROL DE CALIDAD.-

El estudio tiene la aprobación del Comité de Ética del Hospital Enrique Garcés y de la Universidad Central.

Los estudios experimentales tienen el respectivo consentimiento informado, firmado por cada paciente. Es necesario recalcar que no existen conflictos de interés en la realización de los estudios, por parte del autor.

Las pruebas de laboratorio se realizaron en el Laboratorio Central del hospital, el mismo que tiene certificación ISO 9000 y control de calidad interno y externo. Las mediciones de tensión arterial se realizaron con equipos Welch Allyn de adulto, el estudio de la neuropatía de fibra delgada se la realizó con monofilamento de 10 gramos (Semms Weinstein), el estudio de neuropatía de fibra gruesa se la realizó con el diapasón de 128 Hz. Todas las pruebas de los pacientes se realizaron con los mismos equipos, por igual para todos ellos.

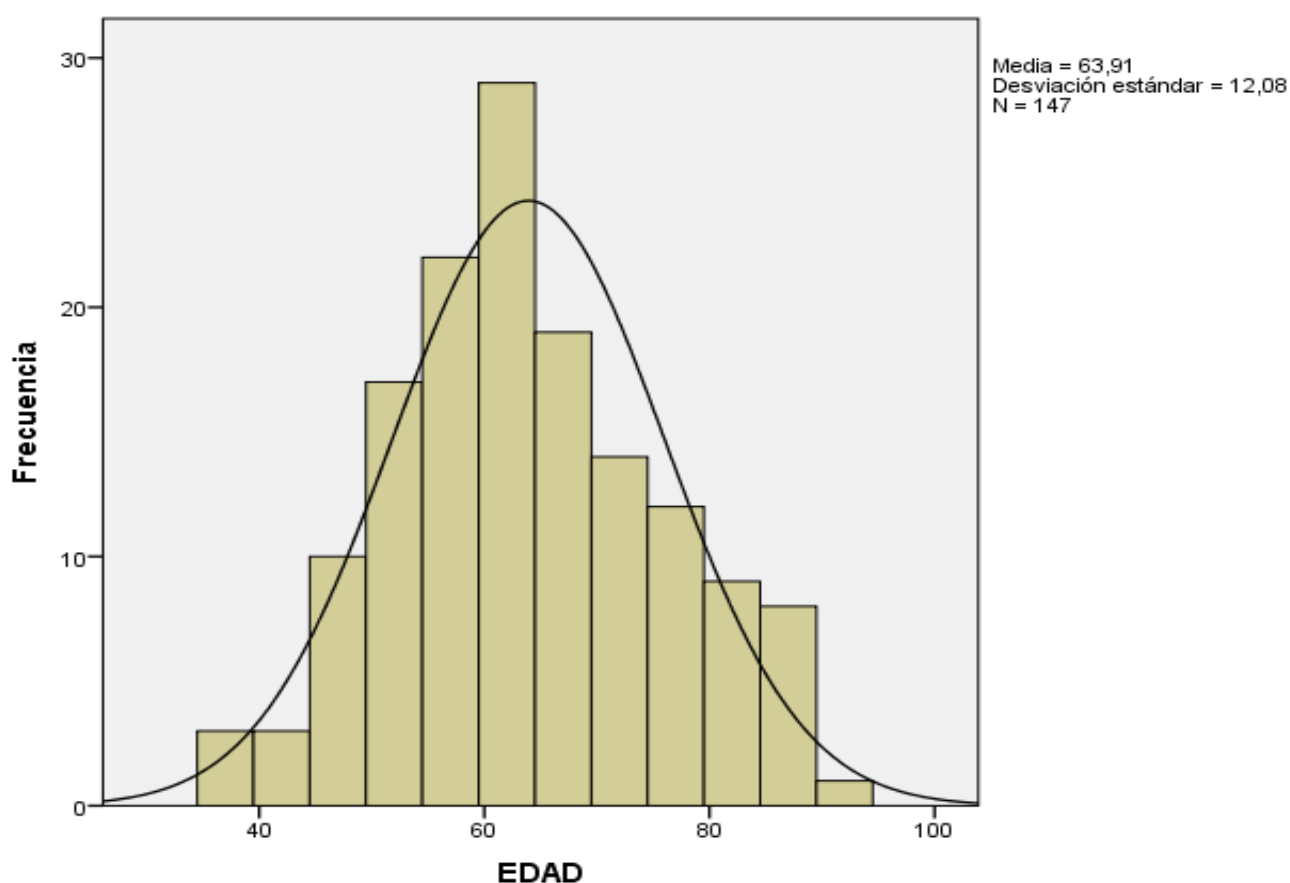
El análisis estadístico se realizó con los programas Stata y SPSS, que es la última versión estadística y que tiene un mayor análisis multivariante y de regresión múltiple.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

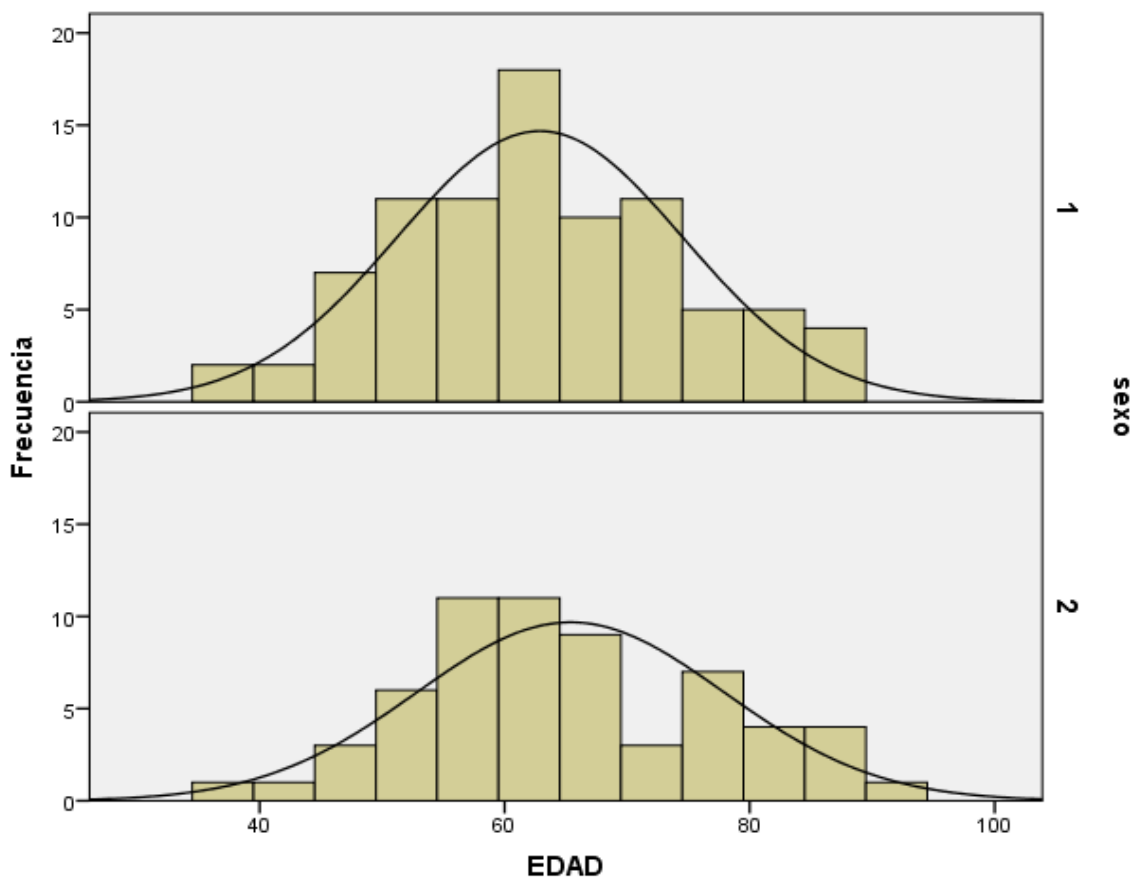
1. RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO: FACTORES DE RIESGO DE AMPUTACIÓN.

Figura 20- Histograma de la edad de los pacientes.



Se hizo el estudio en 147 pacientes para ver los factores y riesgos de amputación. Se encontró que el promedio de la edad del grupo de estudio es de 63,9 años, la mayoría de pacientes se encuentra entre los 50 y 80 años.

Figura 21 Distribución de población por sexo y edad.



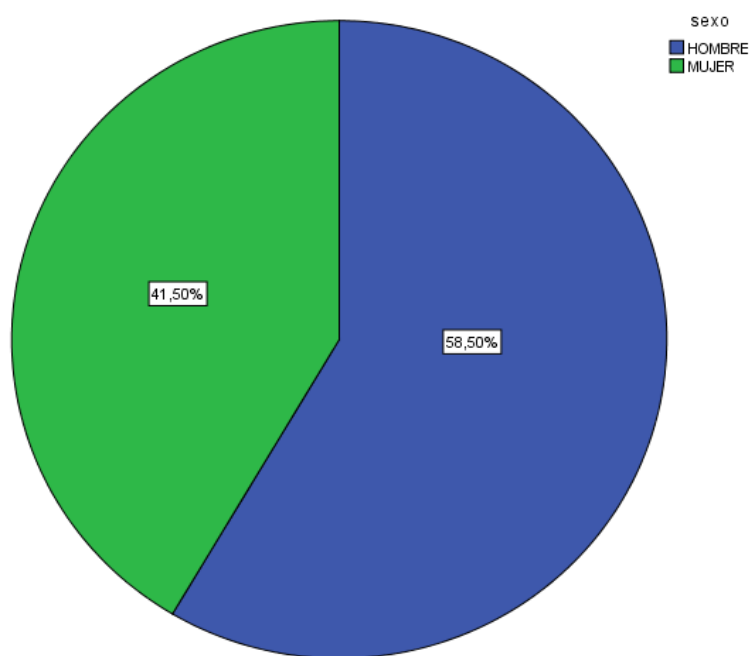
En la pirámide poblacional de edad y sexo encontramos que la mayoría de la población se encuentra entre los 50 y 80 años.

Tabla 16 Promedio de edad por sexo de la población

Estadísticas de grupo					
SEXO		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	HOMBRE	86	62,87	11,68 4	1,260
	MUJER	61	65,38	12,56 7	1,609

Al estudiar la edad y el sexo de los pacientes ingresados al estudio, encontramos que el promedio de la edad de los hombres es menor (62 vs. 65 años), no hay diferencias significativas de la edad de hombres y mujeres (t de student: -1,2 p= 0,638).(IC 95 %: -6.49 a 1.4).

Figura 22 Distribución de la población por el género



La mayor parte de los pacientes estudiados son hombres. Se observa que las medias de la edad, de los hombres y las mujeres estudiadas no tienen diferencia estadística significativa, lo cual nos indica que los dos grupos son similares en cuanto al sexo.

Figura 23 Distribución del Índice de Masa Corporal entre hombres y mujeres

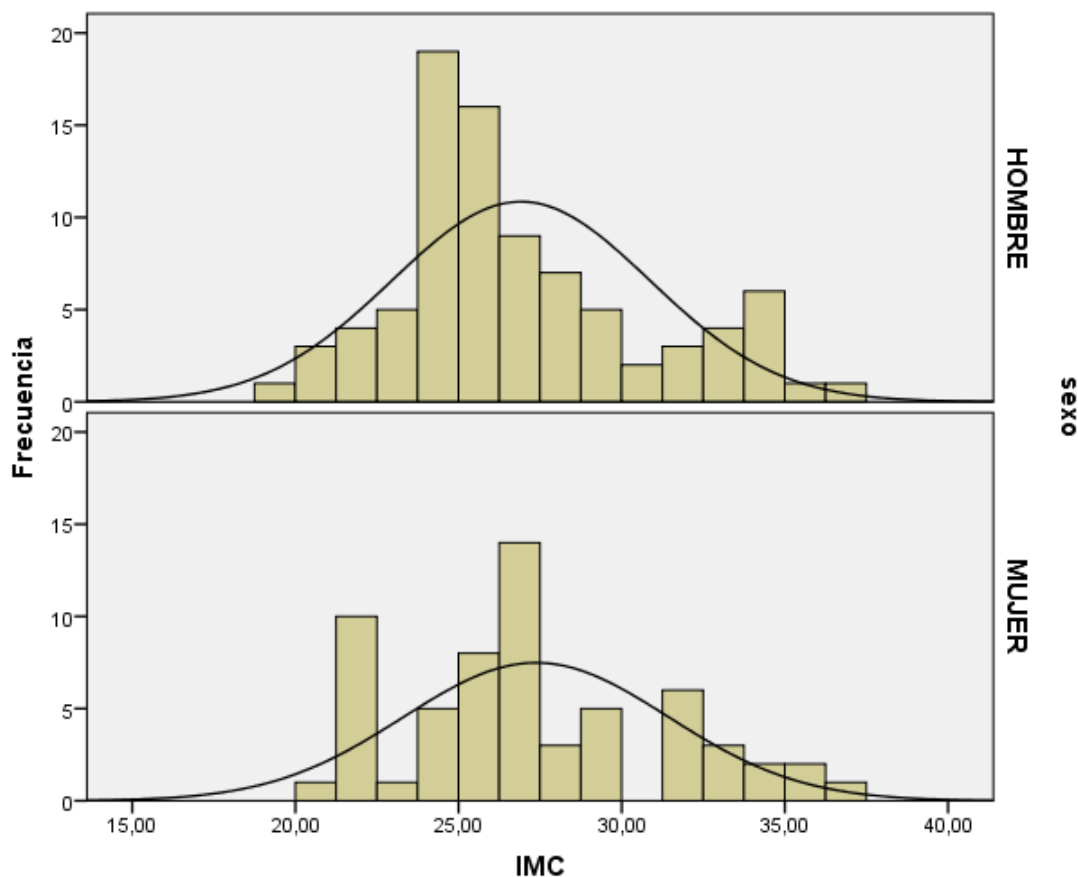
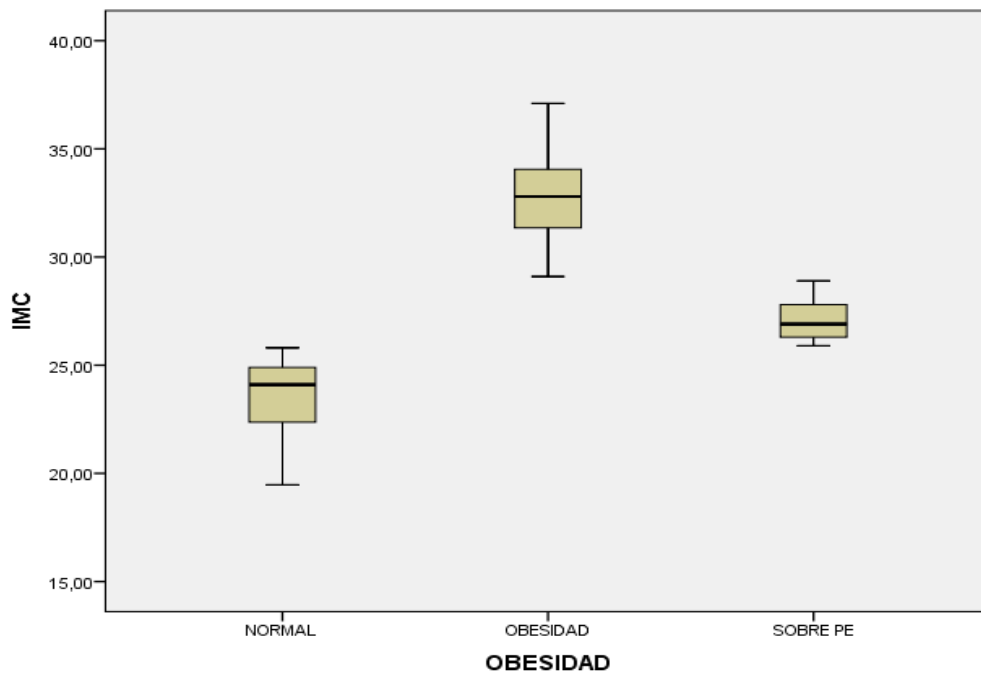


Tabla 17 Relación estadística del Índice de Masa Corporal por sexo

Estadísticas de grupo				
sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
HOMBRE	86	26,9105	3,95052	,42600
MUJER	61	27,3733	4,06333	,52026

Se encontró que el promedio de peso no fue estadísticamente significativo entre hombre y mujer (t de student = 0,692 p = 0,805) IC 95% : -1,78 a 0,85).

Figura 24 Distribución de los tipos de Obesidad por Índice de Masa Corporal

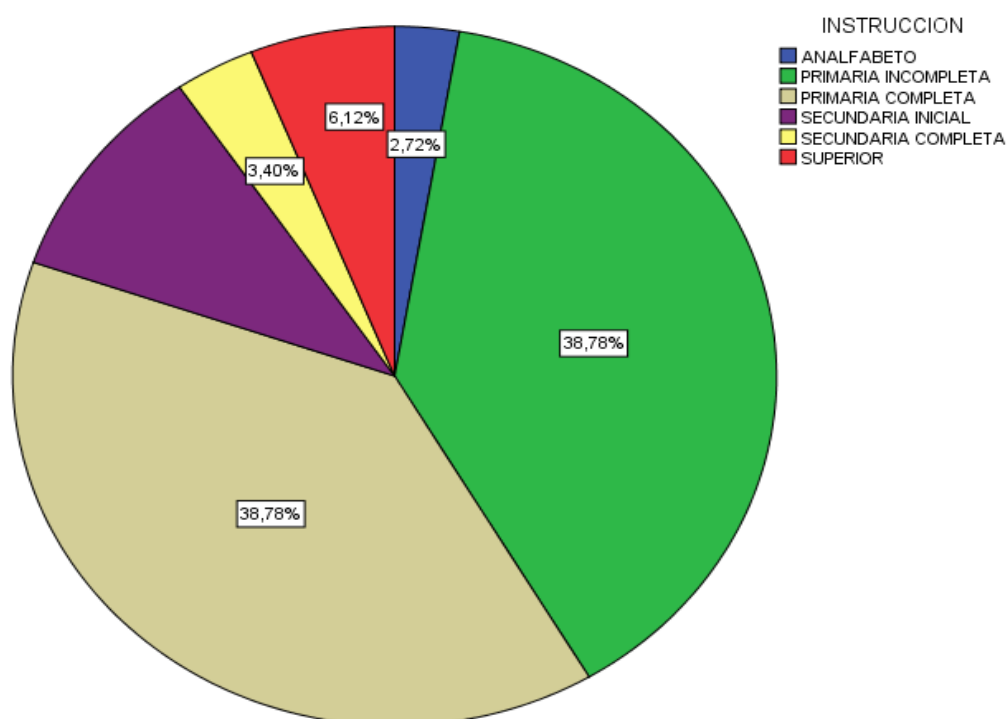


El 57.8 % del grupo de estudio presenta obesidad y sobrepeso. Menos de un cuarto de los pacientes tienen el peso normal. El IMC promedio está entre 26 y 27.

Al comparar el IMC (Índice de Masa Corporal) entre el grupo de pacientes normales y obesos, se encontró que si hay diferencias estadísticamente significativas ($t=24,36$ $p=0,014$) IC 95 % = -9,7 a -8,31).

Al comparar el IMC entre el grupo de pacientes normales y sobrepeso, se encontró que si hay diferencias estadísticamente significativas ($t= -13,53$ $p=0,001$) IC 95 % = -3,90 a -2,90), pero no hubo relación con la presencia o no de amputación.

Figura 25 Niveles de instrucción de la población de estudio.



La mayoría de los pacientes son de instrucción primaria tanto completa como incompleta (67,4%).

Tabla 18 Tipos de ocupación de la población.

ACTIVIDAD				
OCUPACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ABOGADO	4	2,7	2,7	2,7
AGRICULTOR	10	6,8	6,8	9,5
ALBAÑIL	3	2,0	2,0	11,6
CARPINTERO	2	1,4	1,4	12,9
CHOFER	11	7,5	7,5	20,4
COMERCIANTE	22	15,0	15,0	35,4
CONTROLADOR BUS	1	,7	,7	36,1
COSTURERA	1	,7	,7	36,7
DESOCUPADO	9	6,1	6,1	42,9
ECONOMISTA	1	,7	,7	43,5
GANADERO	1	,7	,7	44,2
GUARDIA	3	2,0	2,0	46,3
INGENIERO	1	,7	,7	46,9
JORNALERO	1	,7	,7	47,6
JUBILADO	13	8,8	8,8	56,5
PANADERO	2	1,4	1,4	57,8
PUBLICIDAD	1	,7	,7	58,5
QQDD	56	38,1	38,1	96,6
SASTRE	2	1,4	1,4	98,0
SERVIDO PÚBLICO	1	,7	,7	98,6
TECNÓLOGO	1	,7	,7	99,3
VENDEDORA AMBULANTE	1	,7	,7	100,0
Total	147	100,0	100,0	

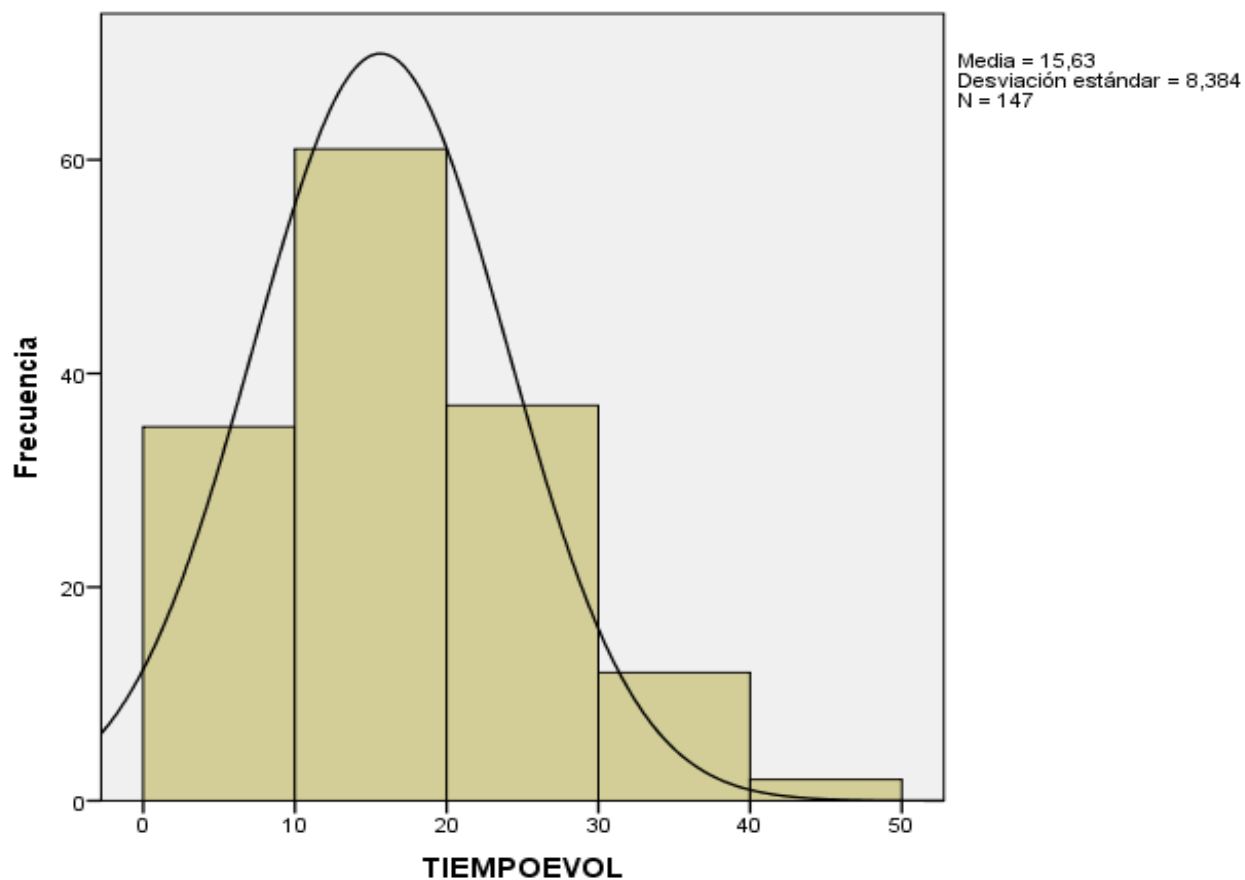
Existen múltiples actividades ocupacionales, la mayoría son mujeres de quehaceres domésticos (38,1%), seguido por comerciantes (15%) y jubilados (8,8%).

Table 19 Distribución geográfica del origen de la población

PROVINCIA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Azuay	1	,7	,7	,7
Bolívar	8	5,4	5,4	6,1
Cañar	1	,7	,7	6,8
Carchi	1	,7	,7	7,5
Cotopaxi	11	7,5	7,5	15,0
Chimbo	3	2,0	2,0	17,0
El Oro	3	2,0	2,0	19,0
Esmeraldas	7	4,8	4,8	23,8
Guayas	5	3,4	3,4	27,2
Imbabura	5	3,4	3,4	30,6
Loja	2	1,4	1,4	32,0
Los Ríos	7	4,8	4,8	36,7
Manabí	9	6,1	6,1	42,9
Napo	5	3,4	3,4	46,3
Pastaza	1	,7	,7	46,9
Pichincha	59	40,1	40,1	87,1
Tungurahua	5	3,4	3,4	90,5
Zamora				
Chinchipe	1	,7	,7	91,2
Sucumbíos	6	4,1	4,1	95,2
Orellana	1	,7	,7	95,9
Santo Domingo	5	3,4	3,4	99,3
COLOMBIA	1	,7	,7	100,0
Total	147	100,0	100,0	

Se puede observar que la muestra recoge prácticamente pacientes de todo el país, incluyendo un paciente de Colombia. La mayoría fueron pacientes de Pichincha (40,1%), seguido de Cotopaxi (7,5%) y Manabí (6,1%).

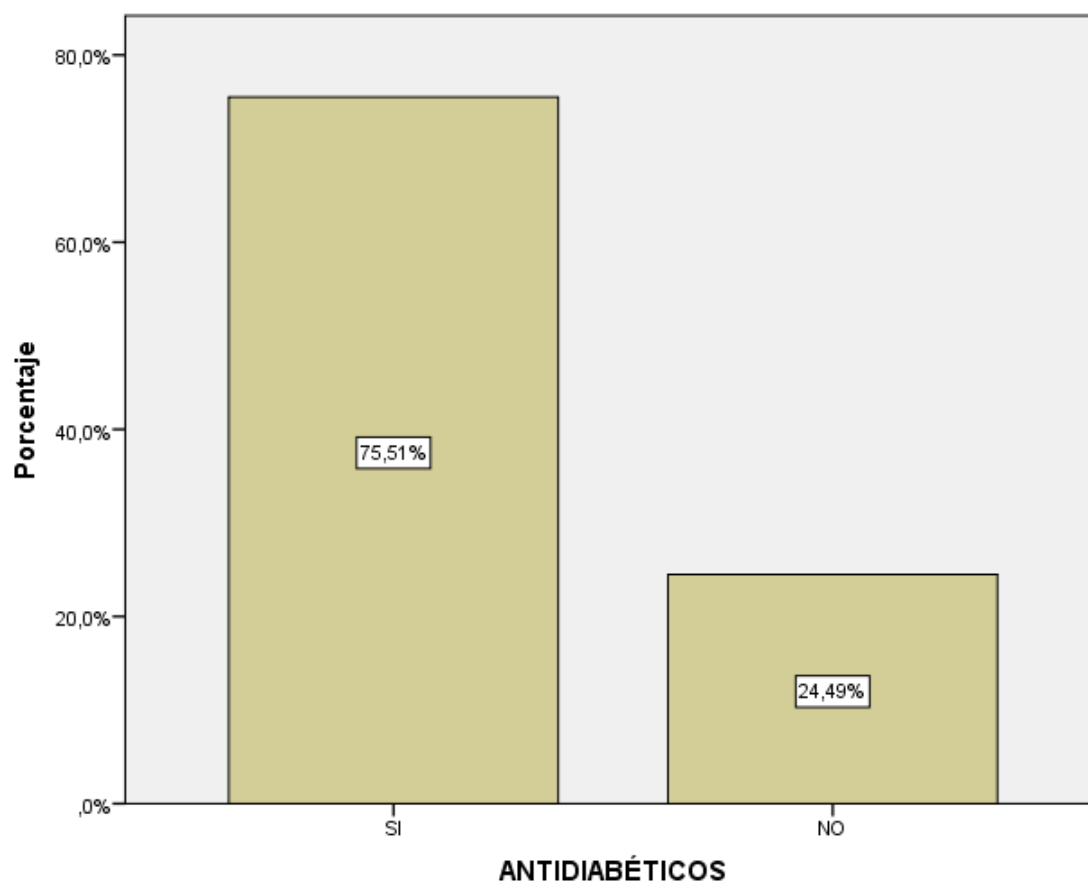
Figura 26 Tiempo de evolución de la enfermedad.



En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad podemos anotar que la mayoría de los pacientes tienen más de 10 años de evolución.

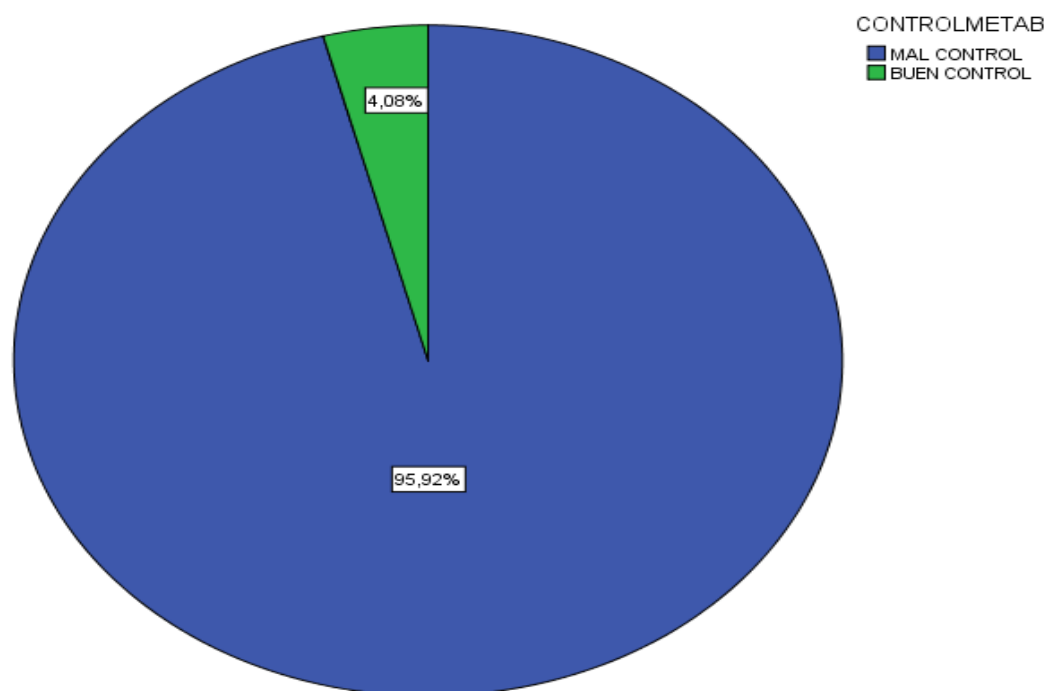
El tiempo de evolución de la enfermedad en la mayoría de pacientes estuvo entre 0 y 20 años lo que representó el 77,55%. Con una media de 15,6 años de evolución.

Figura 27 Tratamiento de la población estudio con antidiabéticos orales.



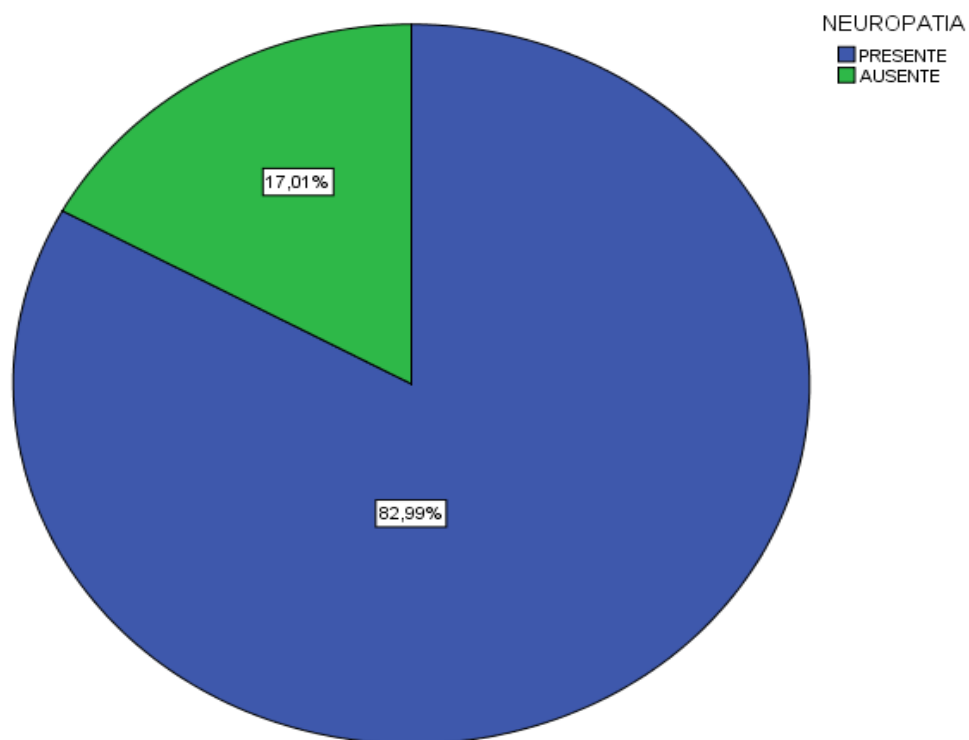
Más de las dos terceras partes usan antidiabéticos orales. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tenían tratamiento con insulina. Las personas tratadas con antidiabéticos fueron amputadas en menor frecuencia, pero no fue estadísticamente significativo.

Figura 28 Tipo de control metabólico de la población de estudio.



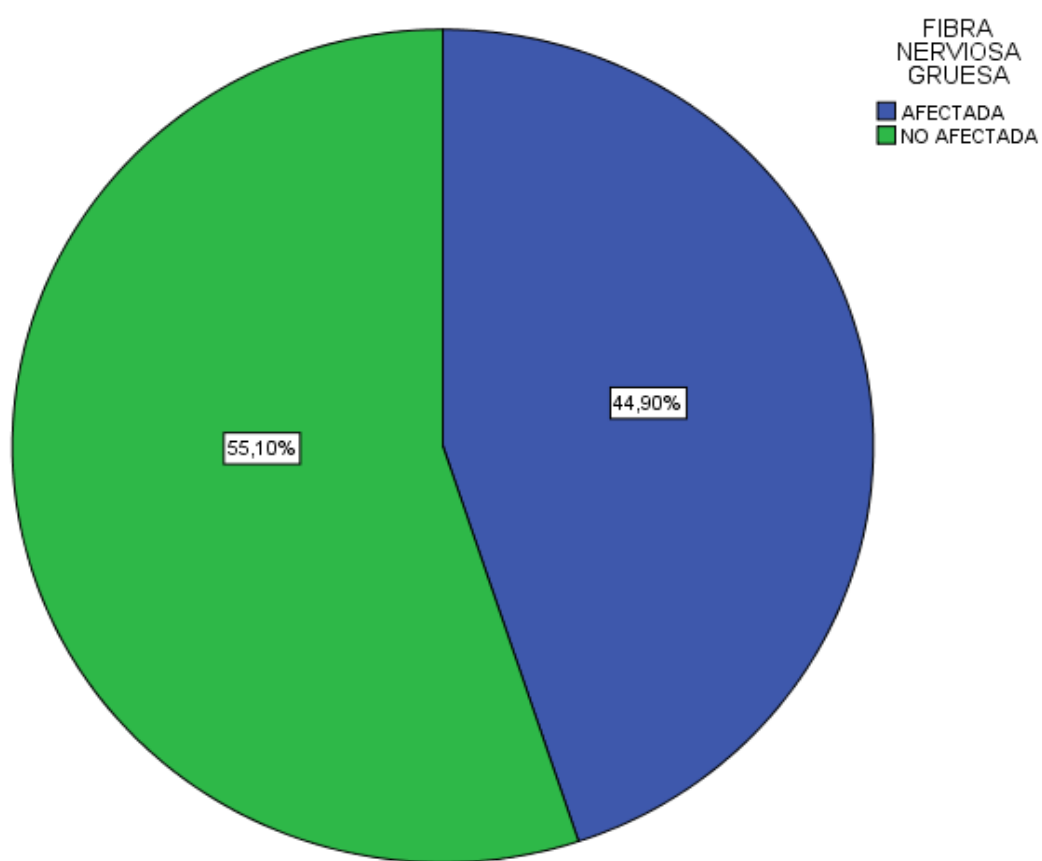
En el análisis del control metabólico, la gran mayoría de pacientes del estudio tuvieron mal control metabólico (95,9%). Probablemente este dato se debe a que los pacientes llegan al hospital muy descompensados, por problemas infecciosos y también al nivel de instrucción del paciente.

Figura 29 Presencia de neuropatía periférica en los pacientes.



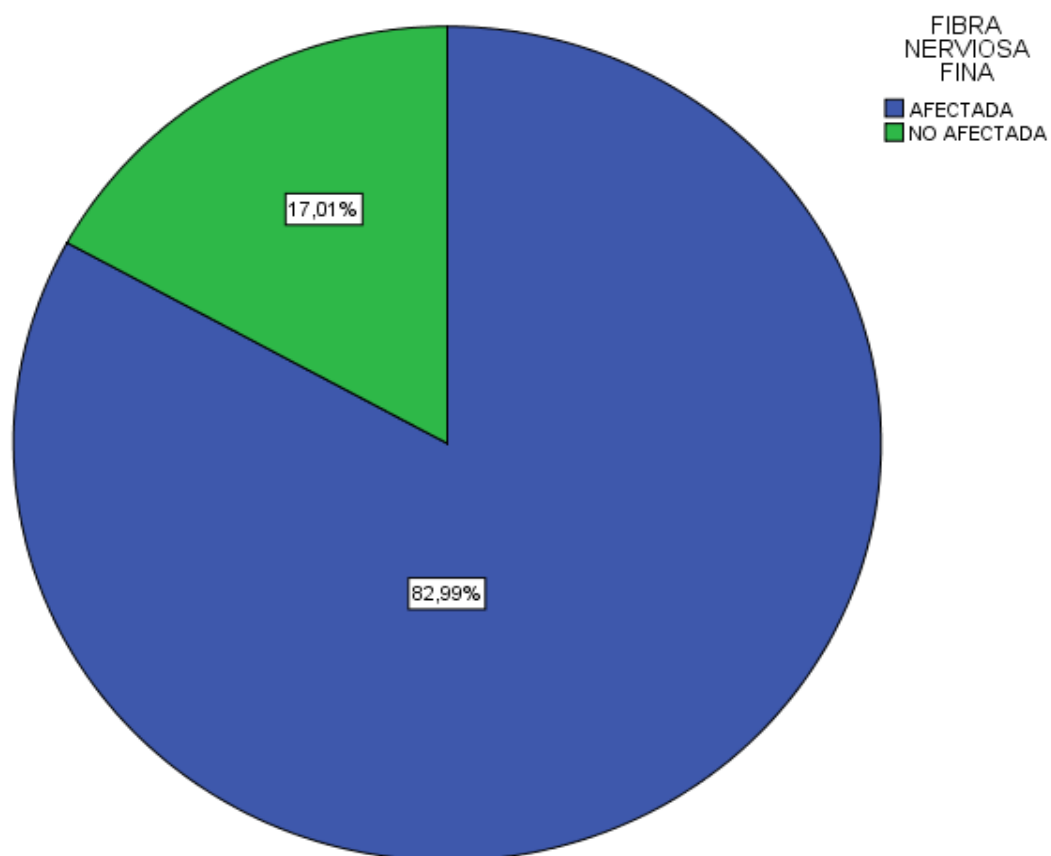
Solo una quinta parte de los pacientes no presentaron neuropatía periférica en sus miembros.

Figura 30 Prueba del diapasón (fibra nerviosa gruesa)



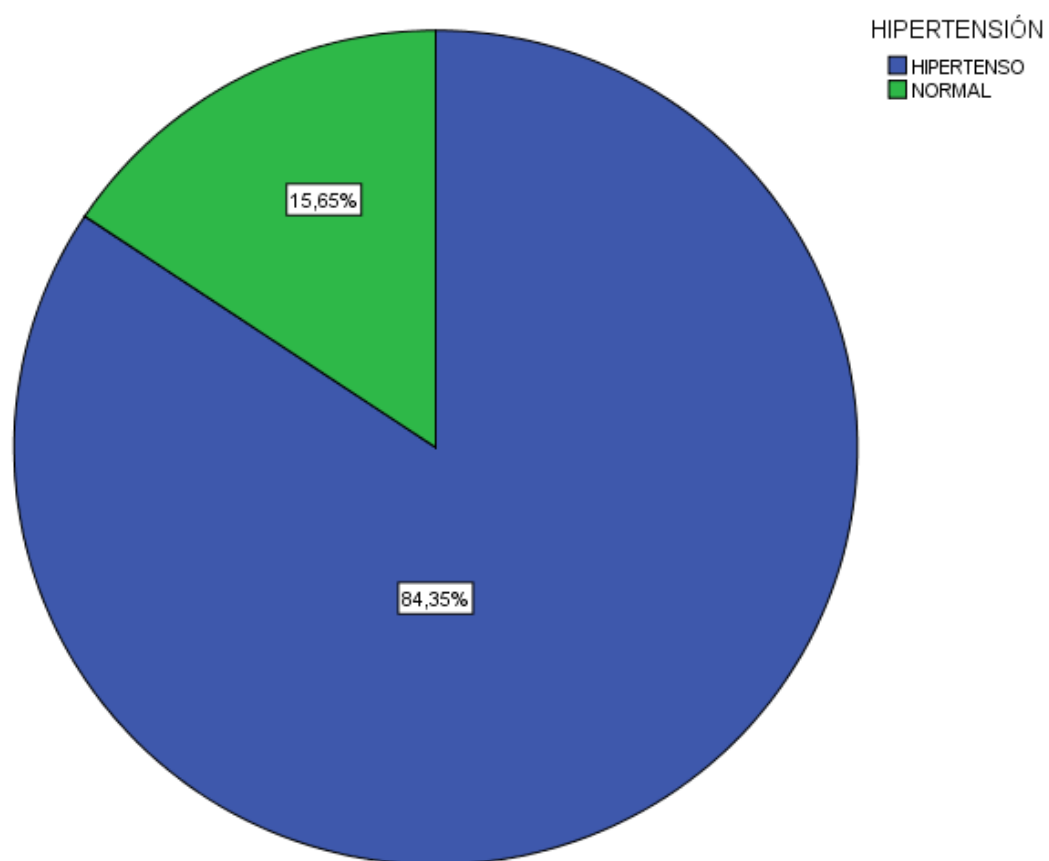
Más del 50% de los pacientes no presentaron alteración en fibra nerviosa gruesa (prueba del diapasón: valora la sensibilidad profunda y vibratoria).

Figure 31 Prueba del monofilamento (fibra nerviosa fina)



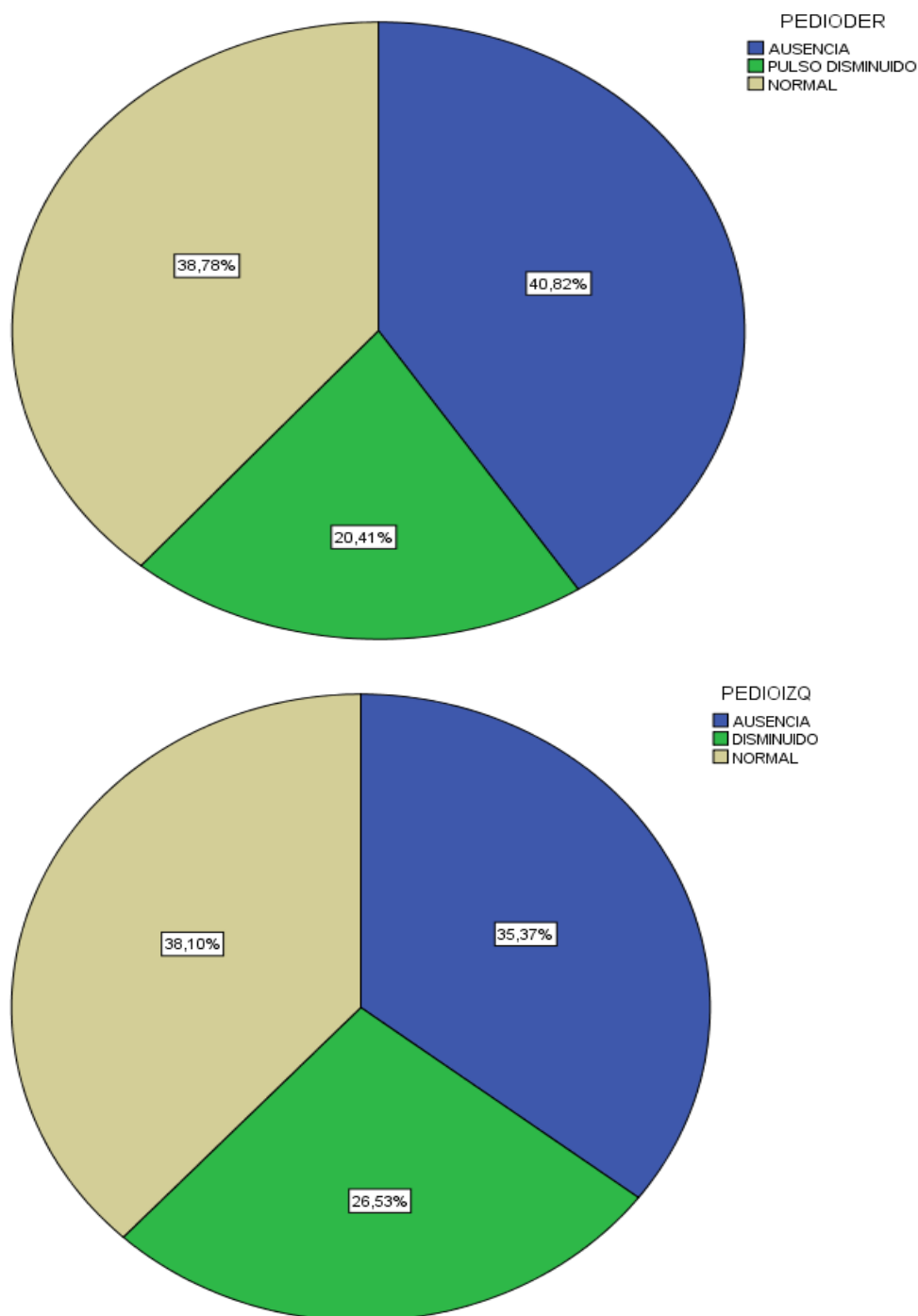
Dentro de los pacientes con presencia de neuropatía, se encontró con el estudio de monofilamento, que más de las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes presentaron afectación de la fibra nerviosa fina (sensibilidad superficial y dolorosa).

Figura 32 Presencia de hipertensión en la población estudio.



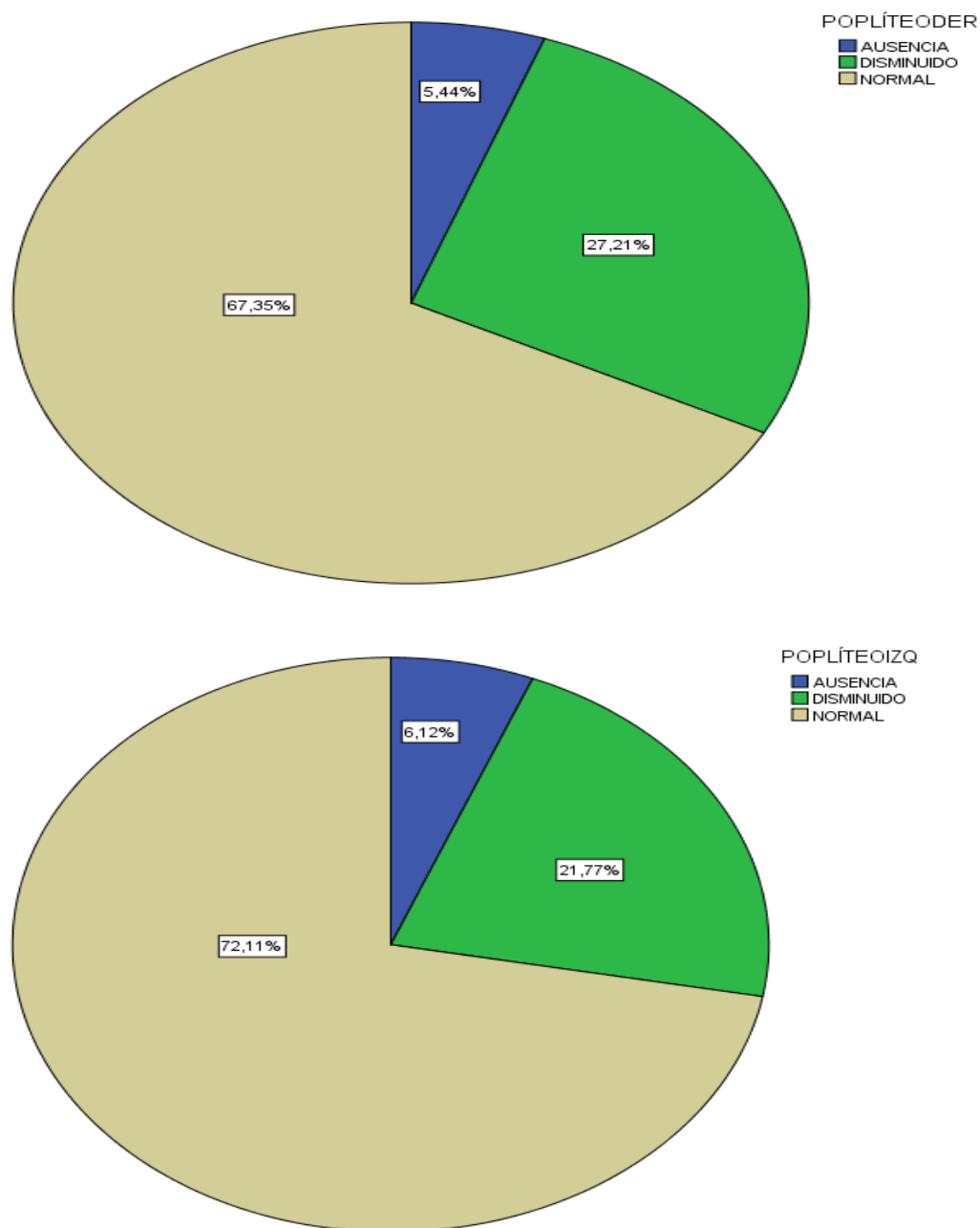
En la muestra de estudio la gran mayoría de los pacientes presentaron hipertensión arterial (84,3%),

Figura 33 Examen físico del pulso pedio derecho e izquierdo.



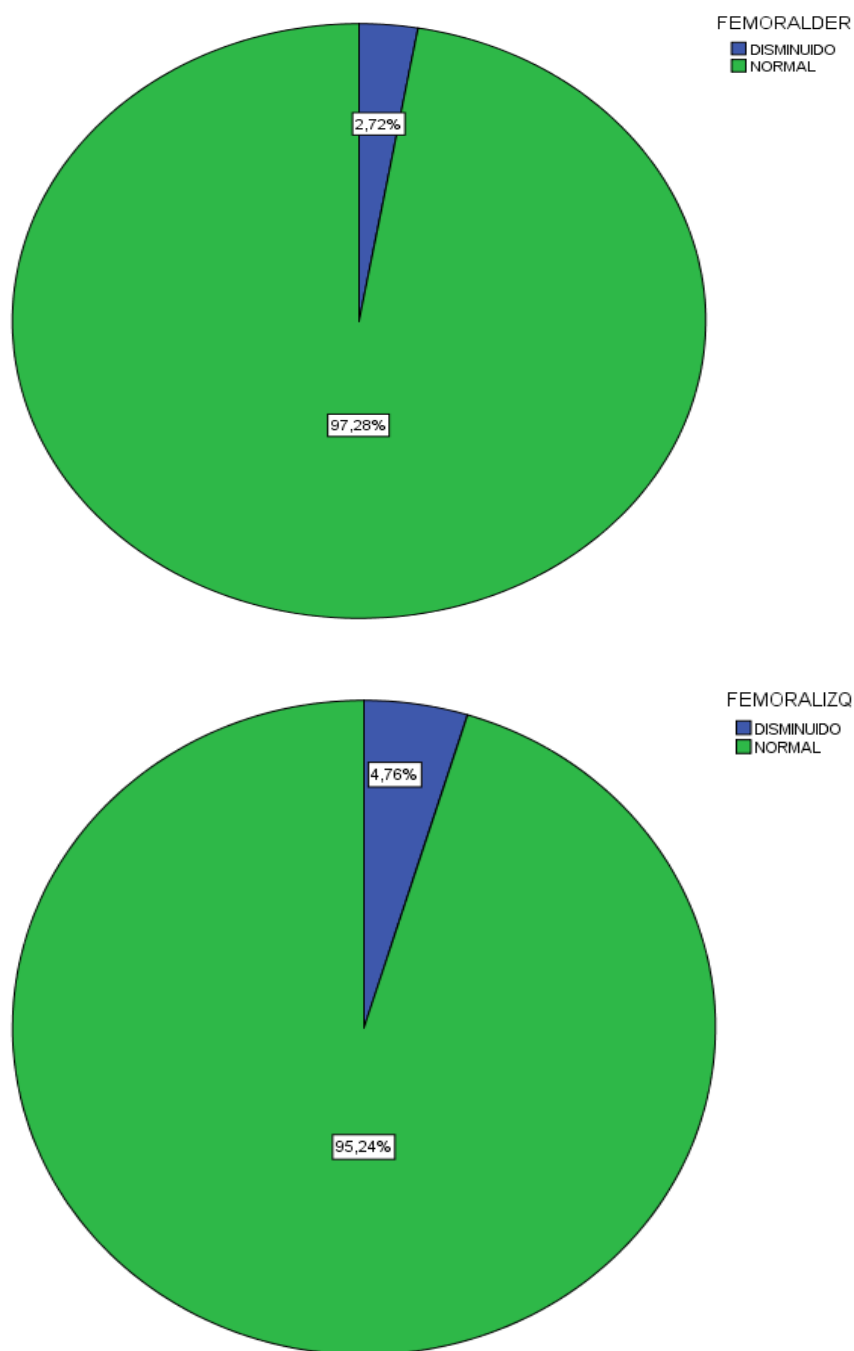
En el examen físico del pulso pedio se encontró una semejanza de los resultados del pulso pedio, tanto del lado derecho como del izquierdo. Alrededor del 60% tuvieron pulsos pedios ausentes o disminuídos, lo que implica daño isquémico

Figura 34 Examen físico del pulso poplíteo derecho e izquierdo.



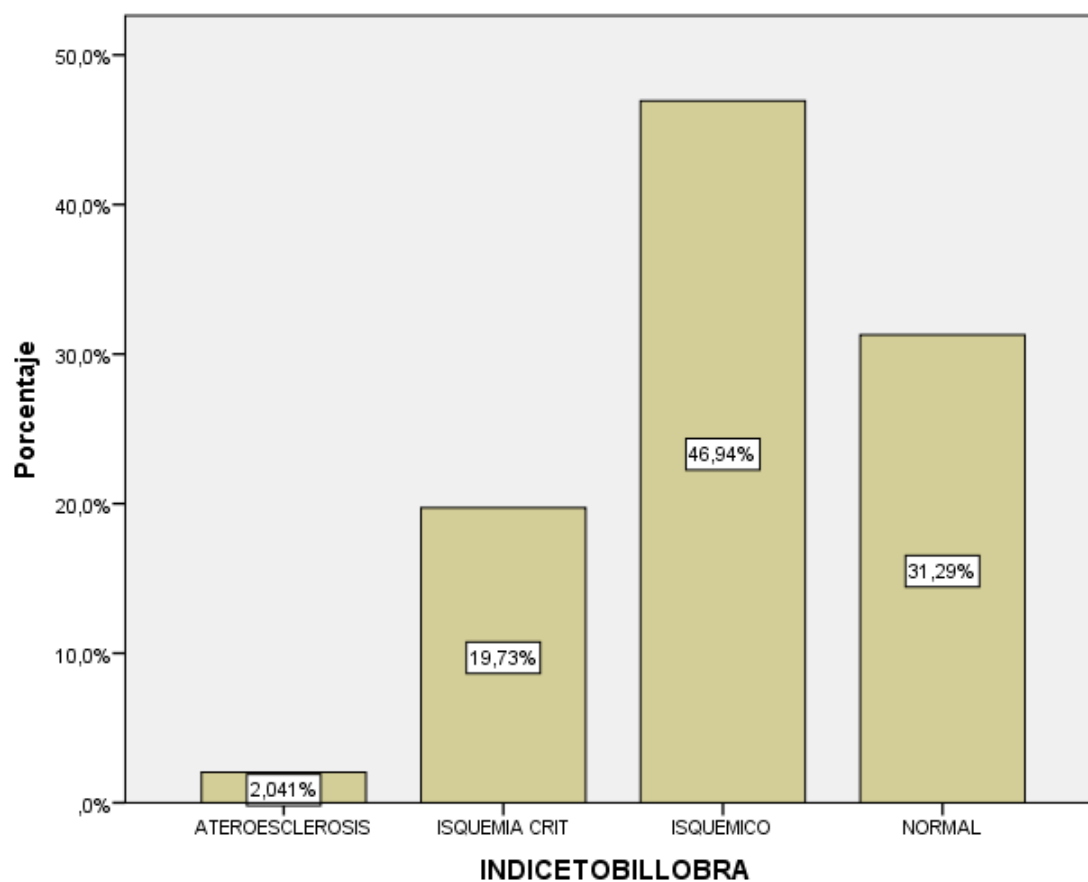
Alrededor del 30% de los pacientes en el estudio, tuvieron pulsos poplíteos disminuidos o ausentes tanto derecho como izquierdo.

Figura 35 Examen físico del pulso femoral derecho e izquierdo.



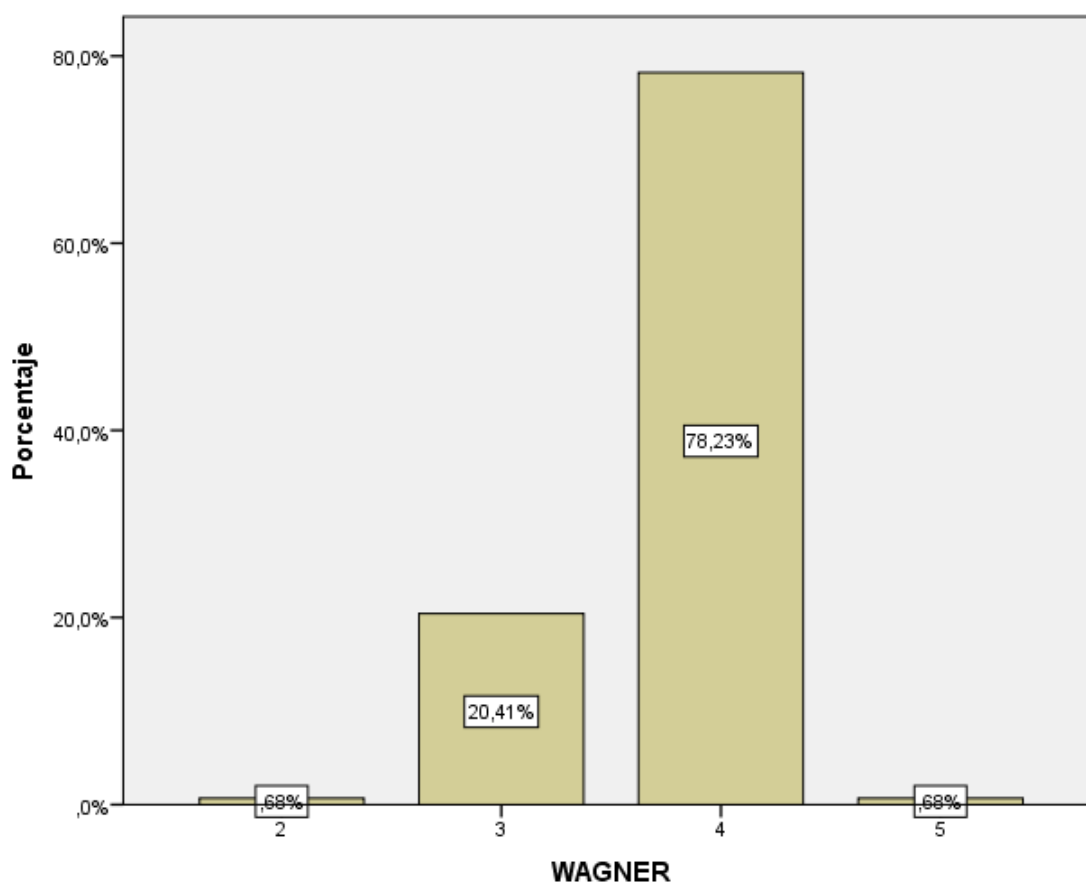
En lo referente a los pulsos femorales, se encontró que tanto en el lado derecho como izquierdo, entre el 2 y 4% tuvieron pulsos disminuidos.

Figura 36 Índice tobillo- brazo en la población de estudio.



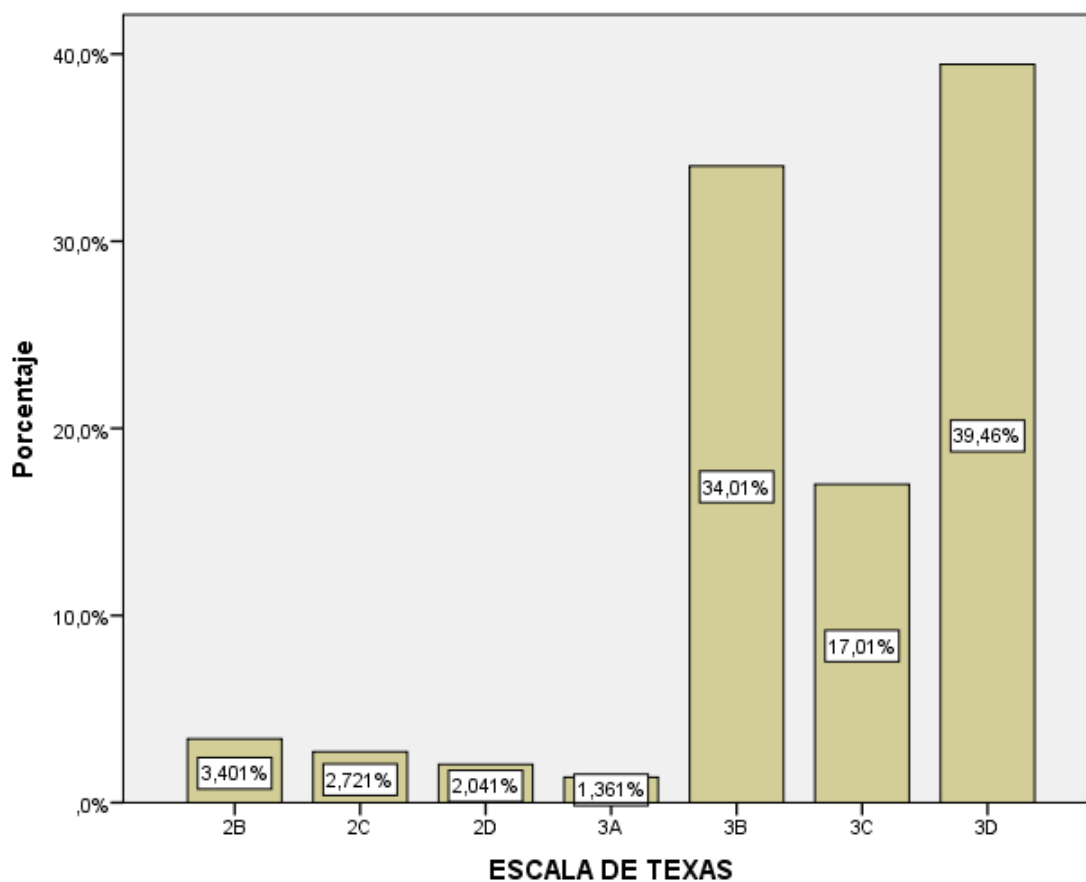
Al realizar el índice tobillo brazo con el eco-doppler, se obtuvo que aproximadamente el 68% de pacientes tuvieron alteraciones en el examen (isquemia o aterosclerosis). La isquemia crítica en la extremidad fue casi del 20%.

Figura 37 Severidad de la úlcera (Escala de Wagner) en la población de estudio de pie diabético.



Al analizar la severidad de la úlcera diabética mediante la escala de Wagner, hemos visto que el 99% de los pacientes tuvieron graduaciones III, IV y V, lo que indica que fueron úlceras infectadas moderadas a muy severas, y que llegaron a hospitalizarse.

Figura 38 Severidad de la úlcera según escala de Texas en población de estudio de pie diabético.

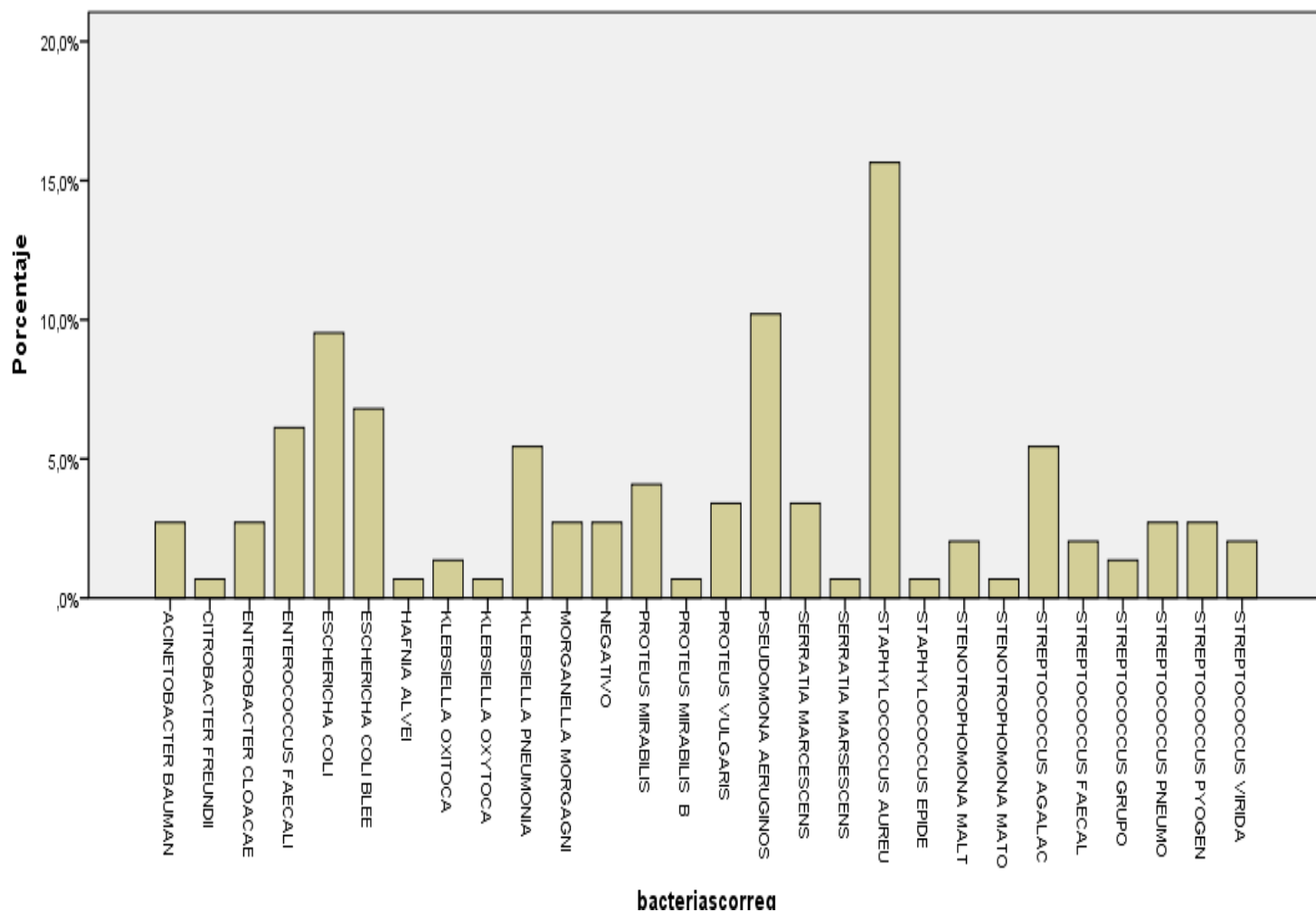


Más del 90% de los pacientes tuvieron en la escala de Texas de severidad 3B, 3C y 3D, lo que corrobora la severidad de la isquemia en estos pacientes infectados.

Table 20 Microorganismos identificados en las úlceras de pie diabético.

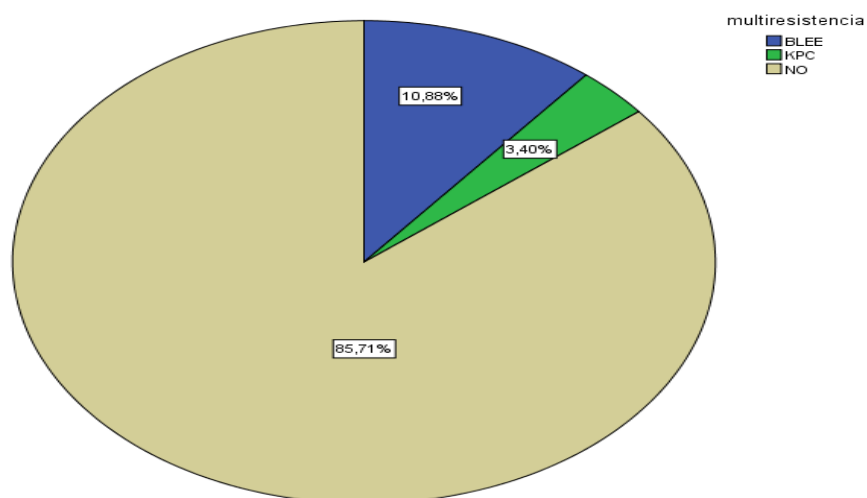
NOMBRE DE LA BACTERIA	Porcentaje
ACINETOBACTER BAUMANNI CARBAPENEMASA	0.7
CITROBACTER FREUNDII	0.7
HAFNIA ALVEI	0.7
PROTEUS MIRABILIS BLEE	0.7
SERRATIA MARCESCENS BLEE	0.7
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	0.7
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE	1.4
MORGANELLA MORGAGNI	1.4
MORGANELLA MORGAGNI BLEE	1.4
STAPHYLOCOCCUS AUREUS OXACILINO RESISTEN	1.4
STREPTOCOCCUS GRUPO B	1.4
ACINETOBACTER BAUMANNI	2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO SENSIBL	2
STREPTOCOCCUS VIRIDANS	2
KLEBSIELLA OXITOCA	2.1
ENTEROBACTER CLOACAE	2.7
NEGATIVO	2.7
PSEUDOMONA AERUGINOSA CARBAPENEMASA	2.7
STENOTROPHOMONA MALTOPHILA	2.7
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	2.7
STREPTOCOCCUS PYOGENES	2.7
PROTEUS VULGARIS	3.4
SERRATIA MARCESCENS	3.4
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	4.1
PROTEUS MIRABILIS	4.1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	5.4
ESCHERICHIA COLI BLEE	6.8
PSEUDOMONA AERUGINOSA	7.5
ENTEROCOCCUS FAECALIS	8.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS COAGULASA NEGATIVO	8.8
ESCHERICHIA COLI	9.5

Table 21 Microorganismos identificados en las úlceras de pie diabético.



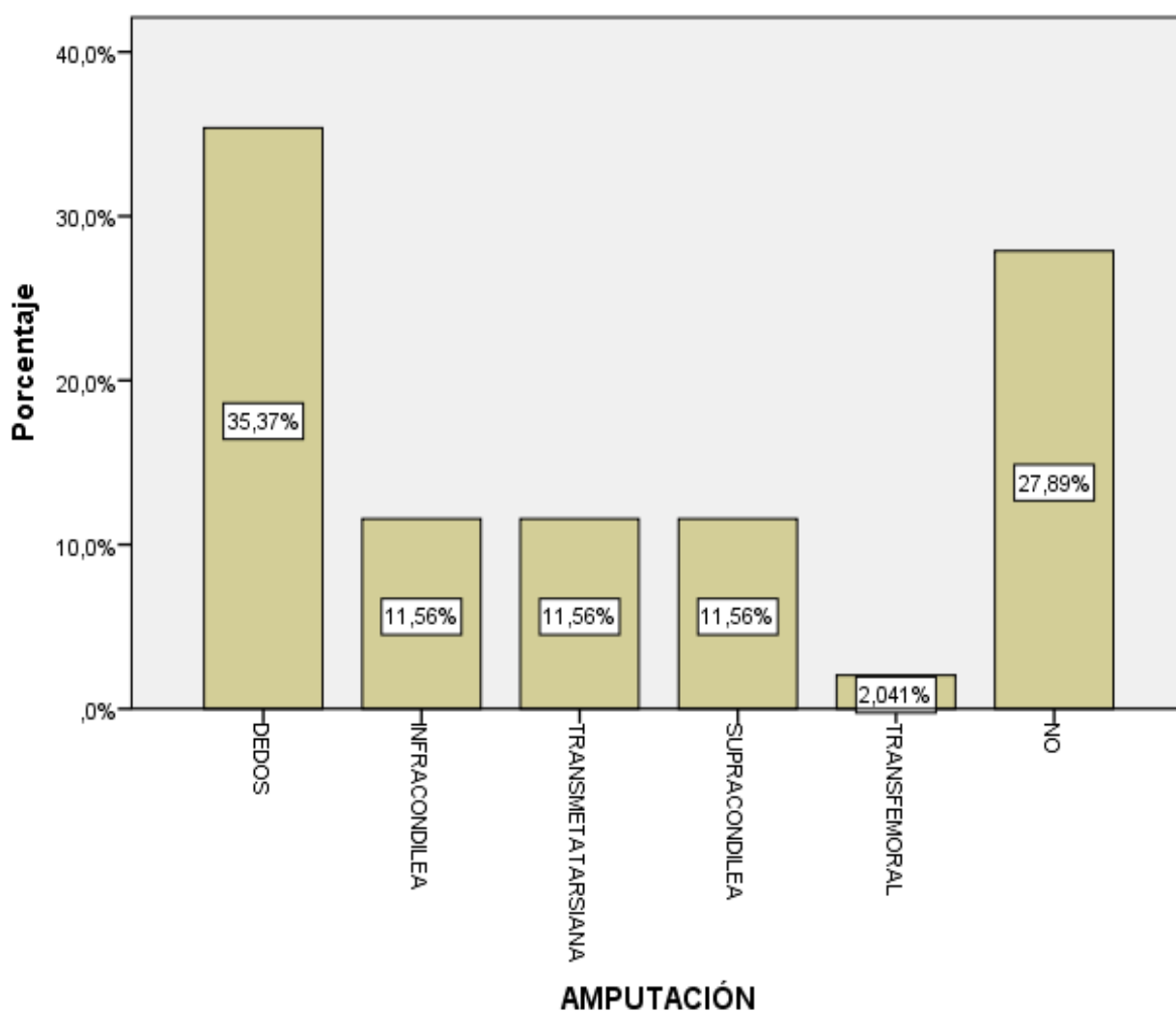
Al analizar los cultivos de las úlceras encontramos que un tercio de los pacientes (33,3%), tuvieron microorganismos multirresistentes (presencia de cepas productoras de betalactamasas, carbapenemasas o de BLEE) a los antibióticos.

Figura 39 Microorganismos multirresistentes en los cultivos (BLEE Y KPC)



Del análisis de multirresistencia microbiana, en los cultivos de las úlceras de pie diabético del Hospital, se encontró que más de la décima parte fueron bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido; aproximadamente el 4% fueron bacterias productoras de carbapenemasas (KPC). No se realizaron cultivos en 5 pacientes. La mayoría tuvieron cultivos con bacterias multisensibles a los antimicrobianos.

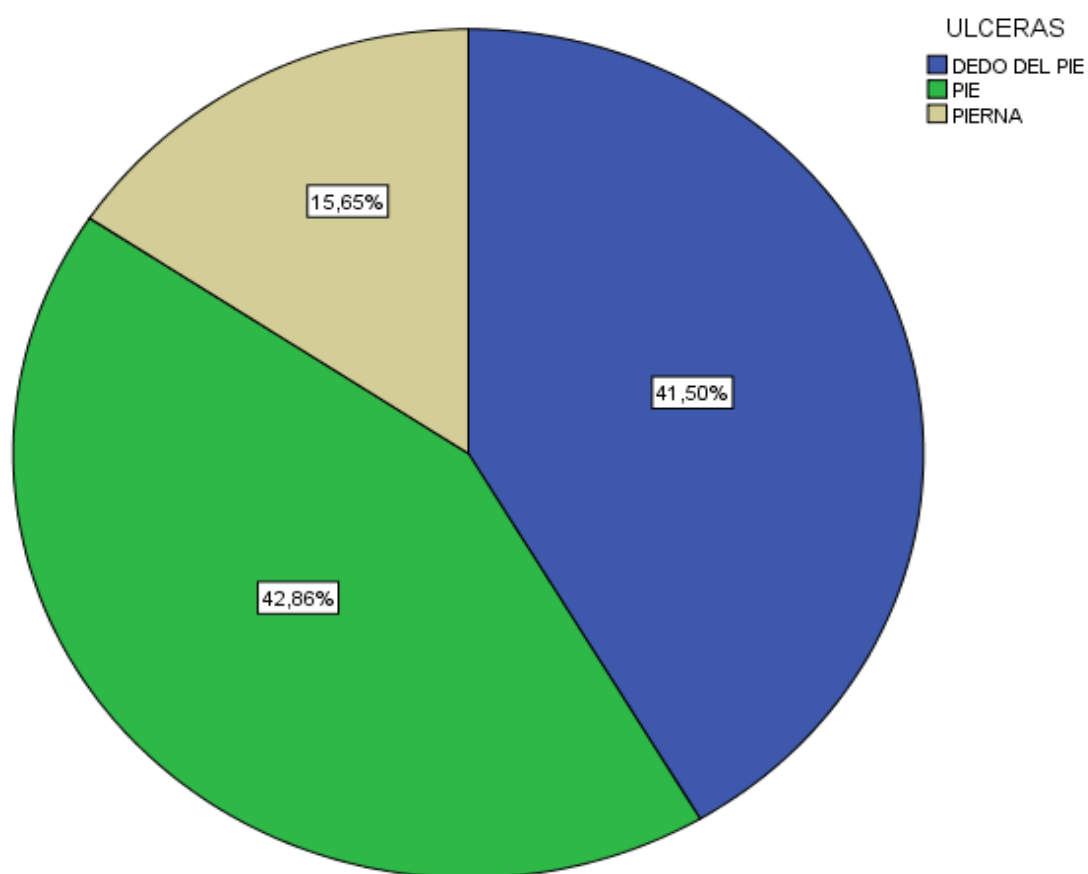
Figura 40 Niveles de amputación de la población de estudio.



En las úlceras, la mayoría de amputaciones se realizaron a nivel de dedos (infrarrotulianas). La diferencia entre supracondílea o amputación mayor e infracondílea o amputación menor fue de: 13% vs. 58% respectivamente.

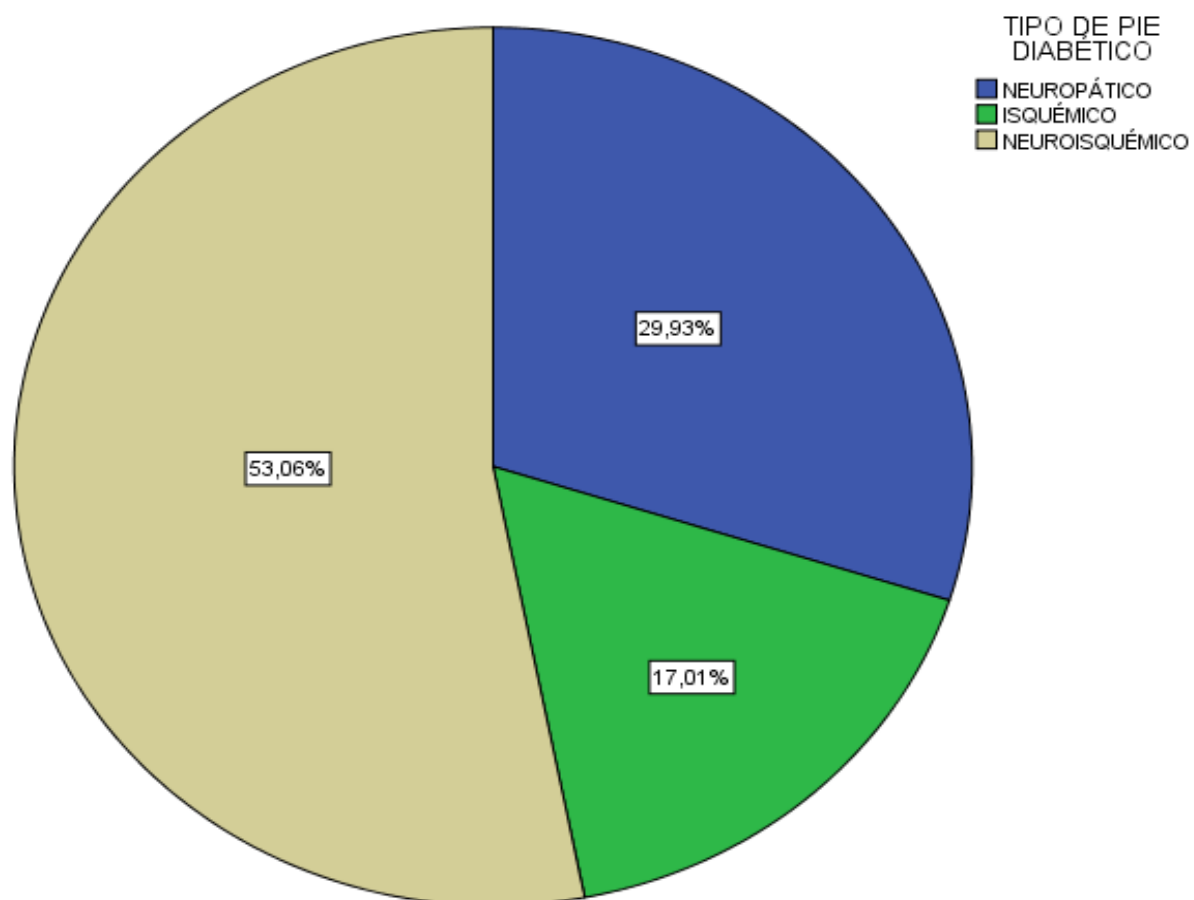
Más de la mitad de los pacientes presentaron deformidades estructurales en sus pies.

Figura 41 Ubicación de las úlceras en la población de estudio.



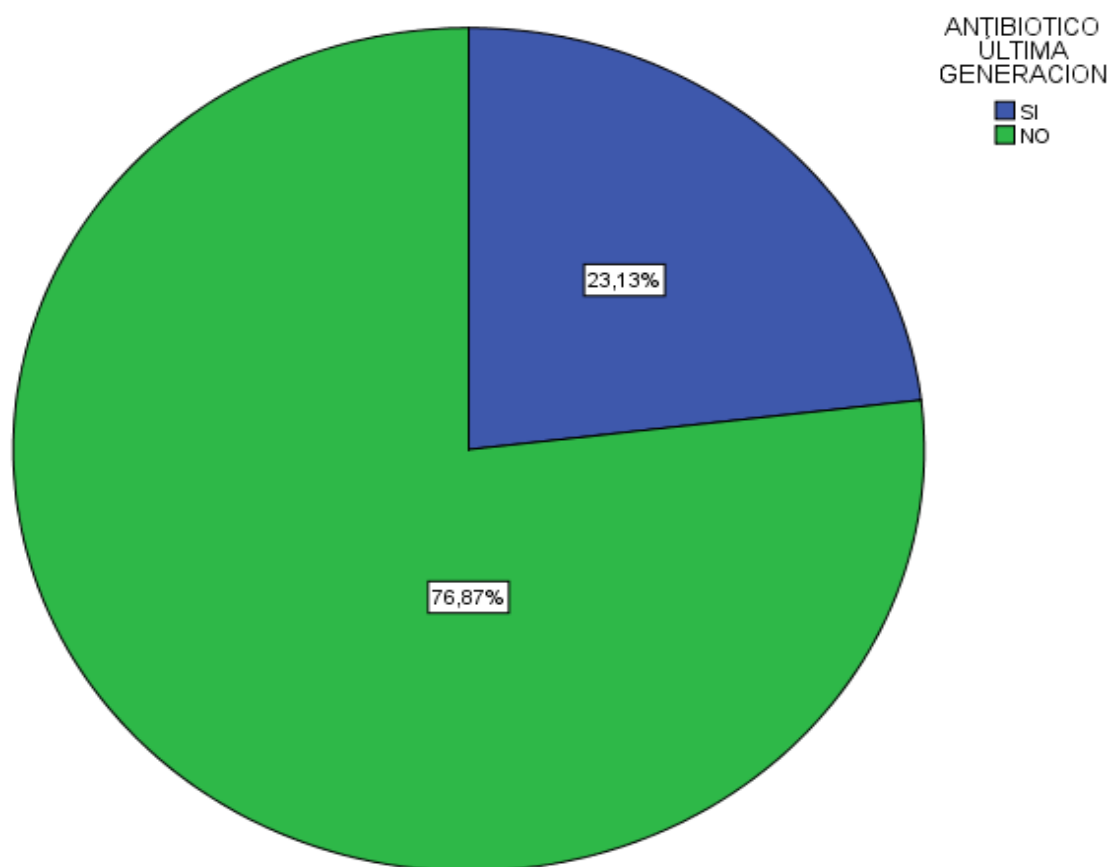
El 84% de los pacientes diabéticos presentaron úlceras a nivel de los dedos y del pie.

Figura 42 Tipos de pie diabético en la población de estudio.



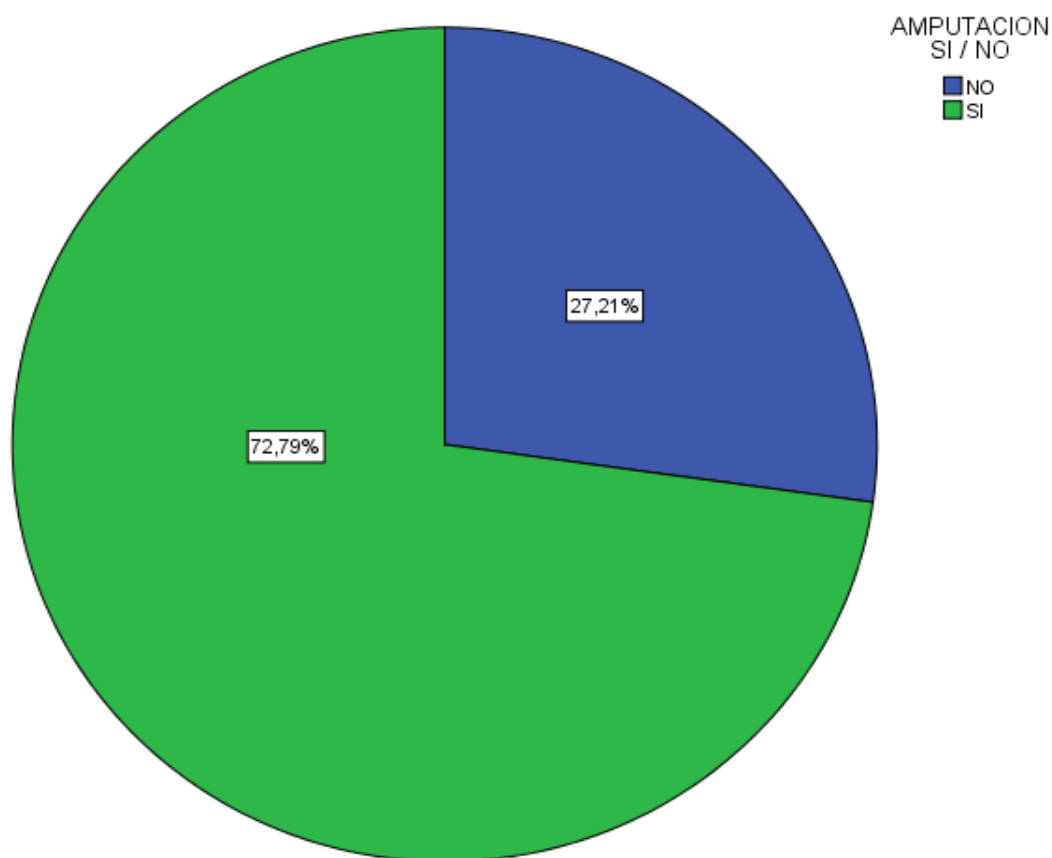
Analizando el tipo de pie diabético podemos ver que más del 50% son pacientes con pie diabético neuro-isquémico, seguido por neuropático (29,9%) e isquémicos (17%).

Figura 43 Esquema antibiótico utilizado en la úlcera diabética.



Del total de pacientes menos de un tercio partes (23,1%) de los pacientes recibieron antibióticos de elevada actividad intrínseca y última generación, el resto 76,8% recibieron antibióticos convencionales.

Figura 44 Presencia o ausencia de amputación en la población estudio.



Analizando la presencia o no de amputación en los pacientes con úlcera de pie diabético, se encontró que casi las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes fueron amputados (72,7%), lo que se explicaría por el elevado avance de la enfermedad y porque el HEG es un centro de referencia regional de este tipo de pacientes.

Table 22 Amputaciones en los diferentes grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	AMPUTACION SI-NO	
	NO	SI
	Recuento	Recuento
35 A 55 AÑOS	13	25
56 A 70 AÑOS	18	50
MAYOR 71 AÑOS	9	32
Chi-cuadrado= 1,53		p=0,465

No se encontraron diferencias significativas al comparar las amputaciones entre los diferentes grupos de edad.

Table 23 Amputaciones realizadas según sexo en la población.

Sexo	AMPUTACION SI/NO	
	NO	SI
	Recuento	Recuento
HOMBRE	17	38
MUJER	23	69
Chi-cuadrado= 5,79		p= 0,016

Sí se encontró diferencias estadísticas significativas entre los pacientes amputados sean hombre y mujeres, siendo el sexo femenino el más resistente (p= 0,016).

Table 24 Relación obesidad según IMC con amputación en la población.

ESTADO NUTRICIONAL	AMPUTACION SI/NO	
	NO Recuento	SI Recuento
NORMAL	14	48
OBESIDAD	10	29
SOBRE PESO	16	30
Chi-cuadrado= 2,05		p= 0,359

Al comparar el estado de nutrición del paciente (normal, sobrepeso y obesidad) con la presencia de amputación, se encontró que no habían diferencias estadísticas significativas ($p= 0,359$). Tampoco encontramos relación al comparar en nivel de la amputación (supra o infracondílea) con la presencia o no de obesidad.

Table 25 Relación tiempo de evolución con la realización de amputación.

TIEMPO DE EVOLUCION	AMPUTACION	
	NO Recuento	SI Recuento
21 A 30	6	23
0 A 10	14	34
11 A 20	20	46
MAYOR A 30	0	4

Al comparar el tiempo de evolución de la diabetes y la presencia o ausencia de amputación, se encontró que no hay diferencias significativas ($p= 0,57$). Tampoco hubo diferencia estadística al analizar el nivel de amputación con el tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0.470$)

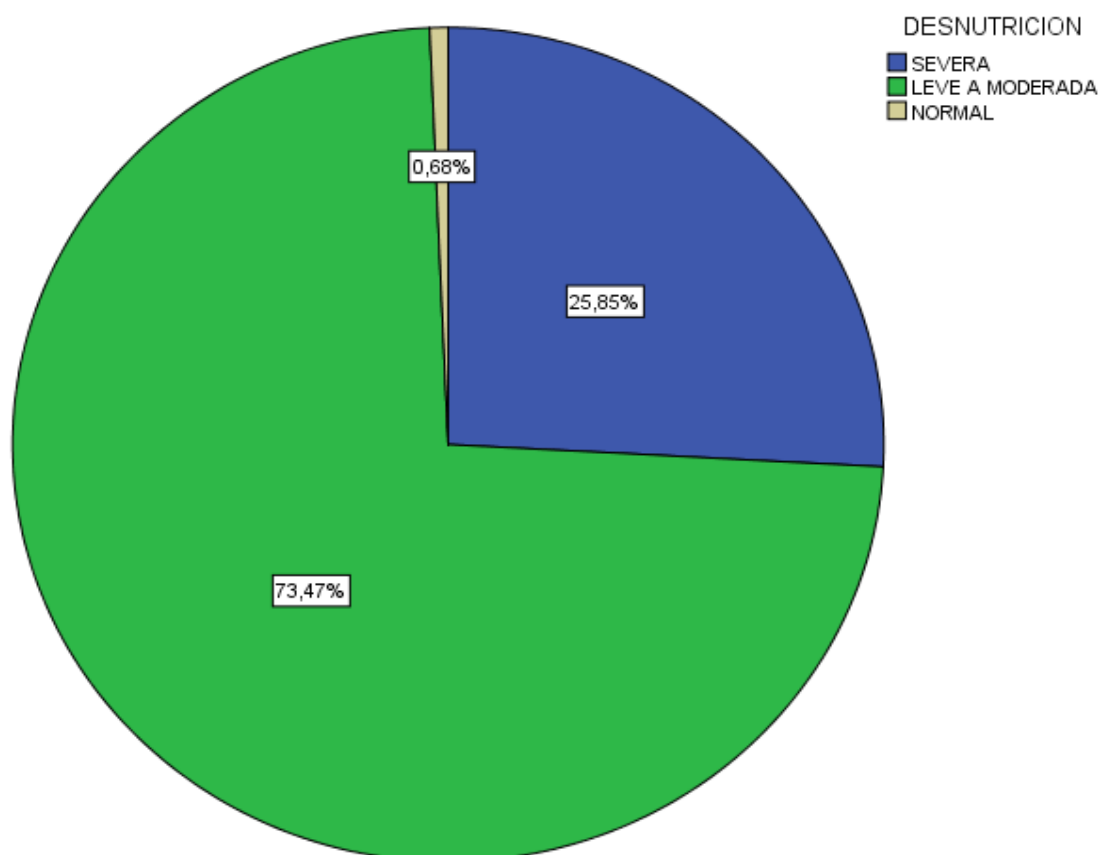
Table 26 Relación entre neuropatía, presencia de amputación y nivel de amputación

NEUROPATIA DIABETICA	AMPUTACION SI/NO	
	NO Recuento	SI Recuento
PRESENTE	31	91
AUSENTE	9	16
Chi cuadrado = 1,175		p= 0,278

AMPUTACION	NEUROPATIA	
	PRESENTE Recuento	AUSENTE Recuento
DEDOS	46	6
INFRACONDILEA	28	6
SUPRACONDILEA	16	4
NO	32	9
Chi cuadrado = 2,94		p= 0,708

No hay relación entre neuropatía y amputación, estadísticamente no es significativo. Tampoco se encontró diferencias entre nivel de amputación y neuropatía; tanto en los estudios de neuropatía de fibra gruesa (estudio del diapasón) como de fibra nerviosa fina (test de monofilamento).

Figura 45 Presencia de hipoalbuminemia en la población estudio



Al estudiar la desnutrición con albúmina sérica se encontró que el 99% de los pacientes tuvieron desnutrición leve o severa. Lo que se explicaría por la gravedad y cronicidad de la infección, ya que la albúmina es un reactante de fase aguda; por el catabolismo proteico, el mal control metabólico y los hábitos nutricionales de la población.

Table 27 Relación entre control metabólico y la presencia de amputación en el estudio

CONTROL METABOLICO	AMPUTACION	
	NO	SI
	Recuento	Recuento
MAL CONTROL	37	104
BUEN CONTROL	3	3

No hubo diferencias estadísticas significativas entre el control metabólico y la presencia o ausencia de amputación ($p=0,2$).

Table 28 Relación entre neuropatía diabética y presencia de amputación

NEUROPATIA	AMPUTACION SI NO	
	NO	SI
	Recuento	Recuento
PRESENTE	31	91
AUSENTE	9	16

No hubo diferencias estadísticas significativas entre la presencia de neuropatía y la realización o no de amputación ($p=0,278$). Igualmente al comparar el nivel de amputación (supra o infracondílea) con la presencia de neuropatía, no se encontraron diferencias significativas.

Table 29 Relación entre hipertensión arterial y presencia o no de amputación

TENSIÓN ARTERIAL	AMPUTACIÓN				TOTAL	TEST FISHER	EXACTO DE
	NO	%	SI	%		CHI	VAPOR P
A HIPERTENSO	33	27.7%	86	72.3%	119	8,64 (A - C)	0.002
B HIPOTENSO	2	8.7%	21	91.3%	23	5,66 (B - C)	0.006
C NORMAL	5	100.0%	0	0.0%	5		
TOTAL	40		107		147		

ODDS

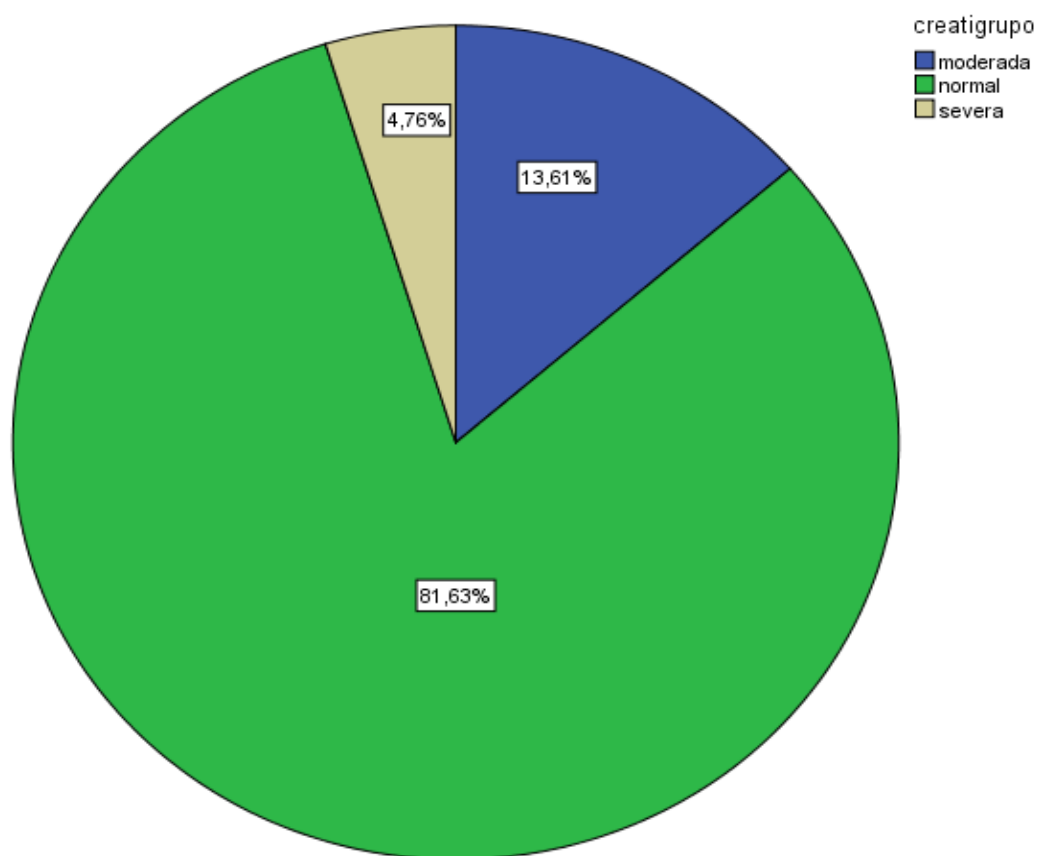
RADIO

4,03 (A-B) (0.84 - 26,36)

Al comparar la presencia de hipertensión arterial, podemos ver que el 72,3 % de los pacientes, en este grupo fueron amputados, en cambio en los pacientes normotensos ninguno de estos fueron amputados (Chi 2: 8,64; p:0,002).

Al estudiar la presencia de hipotensión, encontramos la mayoría de amputaciones en este grupo de pacientes, el 91,3 % tuvieron amputación vs. ninguna amputación en los normotensos (Chi2: 5,66; p: 0,006). La diferencia del 91,3 % vs. 72,3 % entre pacientes amputados con hipotensión y con hipertensión arterial, respectivamente, nos indica que el riesgo de amputación es mayor con los pacientes hipotensos.

Figura 46. Función renal en el grupo de estudio



La mayoría de los pacientes presentaron creatininas normales y cerca del 20% creatininas patológicas; pero no hubo una relación estadística entre el grado de insuficiencia renal y la presencia o ausencia de amputaciones ($p=0,25$)

Table 30 Relación entre función renal y la presencia de amputación

FUNCION RENAL	AMPUTACION	
	NO Recuento	SI Recuento
Moderada	6	14
Normal	34	86
Severa	0	7

No hubo relación estadística al comparar el grado de insuficiencia renal con el aumento de amputaciones.

Table 31 Relación entre amputación e hipoalbuminemia

ALBÚMINA	AMPUTACIÓN				TOTAL	MANTEL HAENZEL	
	NO	%	SI	%		CHI	VAPOR P
A SEVERA	3	8.8%	31	91.2%	34	17,78 (A - C)	0.00002
B MODERADA	18	22.5%	62	77.5%	80	12,94 (B - C)	0.0003
C NORMAL	19	57.6%	14	42.4%	33		
TOTAL	40		107		147		

ODDS RADIO 0,07 (A - C) (0,01 - 0,32)

ODDS RADIO 0,21 (B - C) (0,08 - 0,55)

Se comprobó que la presencia de hipoalbuminemia constituye un factor de riesgo de amputación. En el estudio se encontró que el 91,2 % de los pacientes con hipoalbuminemia severa, se amputaron (Chi2:17,78; p: 0,00002). Los pacientes con presencia de hipoalbuminemia moderada, se amputaron en el 77,5 % (Chi2:12,94; p: 0,0003). Los pacientes con albúmina normal se amputaron, en cambio, en un 42,4 %.

Table 32 Relación entre nivel de la amputación e hipoalbuminemia

NIVEL DE AMPUTACIÓN	ALBUMINA				TOTAL
	NORMAL	%	BAJA	%	
A SUPRACONDILEA	2	10.0%	18	90.0%	20
B INFRACONDILEA	11	12.8%	75	87.2%	86
C SIN	20	48.8%	21	51.2%	41
TOTAL	33		114		147

CHI CUADRADO DE TENDENCIA
LINEAL=

17,36; p= 0,00003

Al analizar el nivel de amputación supracondílea, con la presencia de hipoalbuminemia, observamos que el 90,0 % de pacientes con hipoalbuminemia sí se amputaron (Chi2: 8,77; p: 0,0033).

En el nivel de amputación infracondíleo, encontramos que el 87,2 % de los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron que ser amputados. En contraste, el 51,8 % de los que tuvieron albúmina normal se amputaron (Chi2: 19,34; p: 0,00001).

Aplicando el análisis de tendencia lineal para el nivel de amputación, con la presencia o no de hipoalbuminemia encontramos que la presencia de hipoalbuminemia es un factor de riesgo para un nivel más alto de amputación (chi2 17,36, p: 0,00003). Lo que representa una mayor discapacidad social, mayores gastos económicos y mayor dificultad en los tratamientos.

Table 33 Relación entre nivel de amputación y tipo de úlcera diabética

NIVEL DE AMPUTACION	TIPO DE PIE DIABÉTICO		
	NEUROPÁTICO	ISQUÉMICO	NEURO- ISQUÉMICO
	Recuento	Recuento	Recuento
DEDOS	21	8	23
INFRACONDILEA	8	6	20
NO	14	8	19
SUPRACONDILEA	1	3	16

No hubo relación entre el tipo de pie diabético (neuropático, isquémico o mixto) y la presencia de amputación ni con el nivel de dicha amputación (p: 0.09)

Table 34 Relación entre la severidad de la úlcera (escala de Wagner) y la presencia de amputación

ESCALA DE SEVERIDAD WAGNER						
NIVEL DE		III		IV – V		TOTAL
AMPUTACIÓN		NÚMERO	%	NÚMERO	%	
A	SIN	15	36.6%	26	63.4%	41
B	INFRACONDILEA	12	14.1%	73	85.9%	85
C	SUPRACONDILEA	4	19.0%	17	81.0%	21
TOTAL		31		116		147

CHI CUADRADO DE TENDENCIA LINEAL = 9,057 p = 0,002

Al relacionar la severidad de la úlcera del pie diabético, mediante la escala Wagner con la presencia de amputación o no; encontramos que, conforme aumenta la escala de severidad de Wagner, se incrementa el porcentaje de amputación (desde 51,6 hasta el 100 %)) (Chi2: 9,057, p: 0,002).

Table 35 Relación entre severidad de la lesión y el nivel de la amputación

ESCALA DE SEVERIDAD WAGNER						
NIVEL DE AMPUTACIÓN		III		IV – V		TOTAL
		NÚMERO	%	NÚMERO	%	
A	SIN	15	36.6%	26	63.4%	41
B	INFRACONDILEA	12	14.1%	73	85.9%	85
C	SUPRACONDILEA	4	19.0%	17	81.0%	21
TOTAL		31		116		147

CHI CUADRADO DE TENDENCIA

LINEAL=

4,631; p= 0,031

Al analizar la severidad de la escala Wagner con el sitio de amputación, observamos que si hay diferencia estadística, al existir una mayor frecuencia en el nivel más alto de amputación, conforme aumenta la severidad de la escala de Wagner (Chi2 de tendencia lineal 4,631;

(p: 0,031).

Table 36 Relación entre severidad de la Úlcera (Escala de Texas) y presencia de amputación.

SEVERIDAD DE TEXAS	NIVEL DE AMPUTACIÓN				TOTAL
	SIN		CON AMPUTACIÓN		
	NÚMERO	%	NÚMERO	%	
2C	3	100.0%	0	0.0%	3
3ª	2	66.7%	1	33.3%	3
3B	11	20.0%	44	80.0%	55
3C	6	24.0%	19	76.0%	25
3D	19	31.1%	42	68.9%	61
TOTAL	41	27.9%	106	72.1%	147

CHI2= 12,21 p=0,015

Al comparar la presencia o no de amputación con la escala de severidad de la Universidad de Texas; podemos observar, al igual que con la escala de Wagner, que a mayor severidad hay mayor porcentaje de amputación; lo cual es estadísticamente significativo. (CHI= 12,21);

(p= 0,015).

Table 37 Relación entre localización de la úlcera y presencia de amputación

ULCERA	NIVEL DE AMPUTACIÓN				TOTAL
	SIN		CON AMPUTACIÓN		
	NÚMERO	%	NÚMERO	%	
DEDOS	8	13.1%	53	86.9%	61
PIE	23	36.5%	40	63.5%	63
PIERNA	9	39.1%	14	60.9%	23
TOTAL	40	27.2%	107	72.8%	147

CHI= 10,52 ;
p=0,005

Al comparar la localización de la úlcera y la presencia o no de amputación, se encontró que si hay una diferencia estadística significativa $p= (0,005)$. Lo que nos indica que, en general, existe más frecuencia de amputaciones a nivel de dedos y de pie (infrancondíleas), antes que en el resto del miembro inferior.

Table 38 Análisis multivariado de los factores de riesgo de amputación

Variable	No amputado	Sd	Amputado	Sd	p-value
EDAD	62.725	-12.026	64.355	-12.126	[0.465]
MUJER	0.575	-0.501	0.355	-0.481	[0.017]*
SECUNDARIA O MAS	0.375	-0.49	0.43	-0.497	[0.547]
PICHINCHA	0.35	-0.483	0.421	-0.496	[0.434]
CREATININA	0.15	-0.362	0.187	-0.392	[0.590]
HIPERTENSO	0.95	-0.221	0.804	-0.399	[0.006]*
DESNUTRICION	0.55	-0.504	0.897	-0.305	[0.000]*
ESCALA WAGNER	0.65	-0.483	0.85	-0.358	[0.018]*
CONTROL METAB.	0.075	-0.267	0.028	-0.166	[0.297]
INSULINA	0.275	-0.452	0.383	-0.488	[0.207]
ANTIDIABETICO	0.85	-0.362	0.72	-0.451	[0.071]***
INDICE TOBILLO- BRAZO	0.25	-0.439	0.14	-0.349	[0.155]
RETINOPATIA	0.125	-0.335	0.15	-0.358	[0.698]
NEUROPATIA	0.775	-0.423	0.85	-0.358	[0.316]
PRUEBA DIAPASON	0.375	-0.49	0.477	-0.502	[0.267]
ESCALA TEXAS	0.5	-0.506	0.598	-0.493	[0.292]
TIEMPO EVOLUC.	14.425	-7.772	16.08	-8.593	[0.265]
N	40		107		

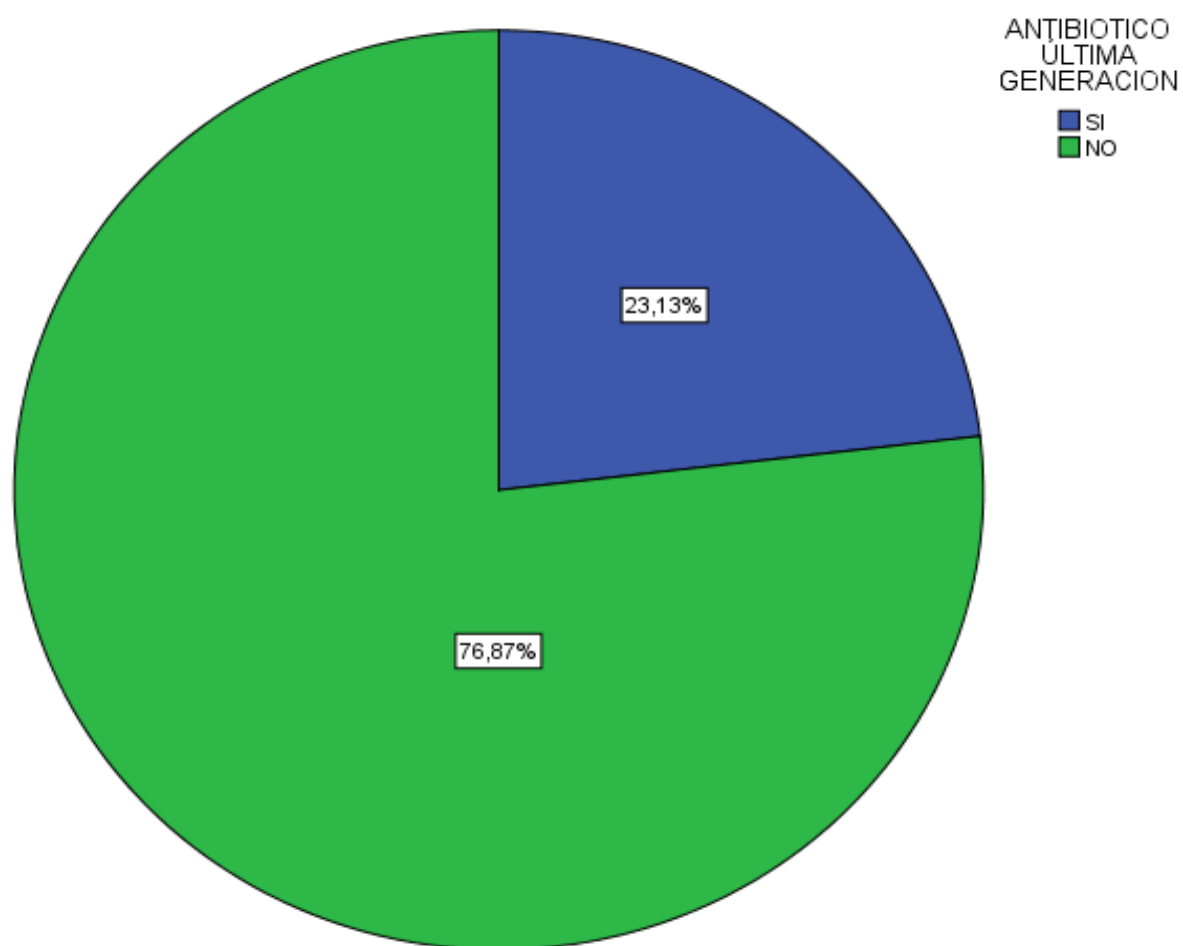
Al realizar el análisis multivariante de los diferentes factores de riesgo (programa Stata), podemos ver que, si existe diferencia estadística en el desarrollo de amputación, los siguientes factores: la presencia de: sexo masculino, desnutrición, hipotensión, y la severidad de la úlcera (escala Wagner y Texas).

Al estudiar el grupo de no amputados se encontraron las mismas características que en el grupo de pacientes amputados (edad, procedencia, mal control metabólico, presencia de retinopatía, isquemia, nefropatía, etc). Excepto en sexo, desnutrición, hiper o hipotensión, el grado de severidad de Wagner y Texas.

* Valores del valor de p menores a 0,05 significan que si hay diferencia.

2. RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.

Figura 47 Esquema de antibiótico utilizado en pacientes.



En las 2/3 partes de los pacientes no recibieron antibióticos de elevada actividad intrínseca de última generación.

Table 39 Relación entre microorganismos, tipo de antibióticos utilizados y amputación

TIPO DE BACTERIAS	ANTIBIOTICO ÚLTIMA GENERACION		AMPUTACION	
	SI	NO	NO	SI
	Recuent o	Recuento	Recuent o	Recuen to
ACINETOBACTER BAUMANNI	0	3	0	3
ACINETOBACTER BAUMANNI				
CARBAPENEMASA	0	1	1	0
CITROBACTER FREUNDII	1	0	0	1
ENTEROBACTER CLOACAE	1	3	2	2
ENTEROCOCCUS FAECALIS	1	11	2	10
ESCHERICHIA COLI	3	11	3	11
ESCHERICHIA COLI BLEE	1	9	1	9
HAFNIA ALVEI	0	1	0	1
KLEBSIELLA OXYTOCA	2	1	2	1
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	2	4	1	5
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE	1	1	0	2
MORGANELLA MORGAGNI	2	0	1	1
MORGANELLA MORGAGNI BLEE	2	0	0	2
NEGATIVO	1	3	0	4
PROTEUS MIRABILIS	2	4	0	6
PROTEUS MIRABILIS BLEE	1	0	0	1
PROTEUS VULGARIS	2	3	1	4
PSEUDOMONA AERUGINOSA	2	9	1	10
PSEUDOMONA AERUGINOSA				
CARBAPENEMASA	0	4	3	1
SERRATIA MARCESCENS	0	5	2	3
SERRATIA MARCESCENS BLEE	0	1	0	1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS				
COAGULASA NEGATIVO	3	10	7	6
STAPHYLOCOCCUS AUREUS				
METICILINO SENSIBLE	2	1	2	1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS				
OXACILINO RESISTEN	1	6	2	5
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	1	0	0	1
STENOTROPHOMONA MALTOPHILA	1	3	1	3
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	2	6	3	5
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	0	4	2	2
STREPTOCOCCUS PYOGENES	0	6	1	5
STREPTOCOCCUS VIRIDANS	0	3	2	1
TOTAL	34	113	40	107

Table 40 Relación microorganismo encontrado con antibiótico usado y amputación

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson

BACTERIAS	ANTIBIOTICO ÚLTIMA GENERACION
Chi-cuadrado	43,526
Gl	30
Sig.	,05

Al comparar los microorganismos en conjunto que afectan a las úlceras infectadas, con el tratamiento de antibiótico administrado, y con la presencia o no de amputación, observamos que no hay una diferencia estadística significativa ($p=0,05$).

Pero en el análisis de subgrupos vemos que, existen microorganismos más agresivos y con mayor presencia de amputación, a los que cuando no se les dio de entrada un tratamiento agresivo de última generación, terminaron en amputación. Para esto es necesaria, obviamente la presencia temprana de un resultado de cultivo apropiado, que permita definir el antibiótico adecuado y el microorganismo causal, lo que no siempre es factible.

Al comparar los microorganismos afectados con la presencia de amputación, no se encontró una diferencia estadística en conjunto, pero se puede apreciar que existen 3 tipos de microorganismos que son agresivos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*, en los que, en casi todas las úlceras afectadas por estos microorganismos se produjo la amputación.

Table 41 Relación microorganismo encontrado con la presencia de mutirresistencia en el antibiograma y amputación

TIPO DE BACTERIAS	MULTIRESISTENCIA			AMPUTACIÓN	
	BLEE	KPC	NO	NO	SI
	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
ACINETOBACTER BAUMANNI	0	0	3	0	3
ACINETOBACTER BAUMANNI					
CARBAPENEMASA	0	1	0	1	0
CITROBACTER FREUNDII	0	0	1	0	1
ENTEROBACTER CLOACAE	0	0	4	2	2
ENTEROCOCCUS FAECALIS	0	0	12	2	10
ESCHERICHIA COLI	0	0	14	3	11
ESCHERICHIA COLI BLEE	10	0	0	1	9
HAFNIA ALVEI	0	0	1	0	1
KLEBSIELLA OXYTOCA	0	0	3	2	1
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	0	0	6	1	5
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE	2	0	0	0	2
MORGANELLA MORGAGNI	0	0	2	1	1
MORGANELLA MORGAGNI BLEE	2	0	0	0	2
NEGATIVO	0	0	4	0	4
PROTEUS MIRABILIS	0	0	6	0	6
PROTEUS MIRABILIS BLEE	1	0	0	0	1
PROTEUS VULGARIS	0	0	5	1	4
PSEUDOMONA AERUGINOSA	0	0	11	1	10
PSEUDOMONA AERUGINOSA					
CARBAPENEMASA	0	4	0	3	1
SERRATIA MARCESCENS	0	0	5	2	3
SERRATIA MARCESCENS BLEE	1	0	0	0	1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS COAGULASA					
NEGATIVO	0	0	13	7	6
STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO	0	0	3	2	1

SENSIBL					
STAPHYLOCOCCUS					
AUREUS OXACILINO					
RESISTEN	0	0	7	2	5
STAPHYLOCOCCUS					
EPIDERMIDIS	0	0	1	0	1
STENOTROPHOMONA					
MALTOPHILA	0	0	4	1	3
STREPTOCOCCUS					
AGALACTIAE	0	0	8	3	5
STREPTOCOCCUS					
PNEUMONIAE	0	0	4	2	2
STREPTOCOCCUS					
PYOGENES	0	0	6	1	5
STREPTOCOCCUS					
VIRIDANS	0	0	3	2	1
TOTAL	16	5	126	40	107

CULTIVO	AMPUTACION	
	NO	SI
	Recuento	Recuento
SIN CRECIMIENTO	0	4
MULTIRESISTENTE	14	35
MULTISENSIBLE	25	64

No encontramos diferencia significativa al comparar el número de pacientes amputados y no amputados con infecciones con microorganismos multirresistentes (presencia de cepas productoras de betalactamasas, carbapenemasas, o BLEE) o multisensibles (no cepas productoras de BLEE o carbapenemasa) en el cultivo y antibiograma ($p=0,45$).

Table 42 Microorganismos resultados de Cultivos- tipos de antibiogramas

INFECCION MULTI			
CULTIVO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
SIN CRECIMIENTO	4	2,7	2,7
MULTIRESISTENTE	49	33,3	36,1
MULTISENSIBLE	89	60,5	96,6
SIN CULTIVO	5	3,4	100,0
Total	147	100,0	

Se puede ver en el grupo estudio que se presentaron 33,3 % de pacientes con microorganismos con multirresistencias (cepas productoras de beta lactamasas, carbapenemasas, BLEE, etc), en sus cultivos y antibiogramas de sus úlceras, lo que representa un porcentaje elevado de casos

Table 43 Relación antibiótico utilizado con presencia de amputación.

ANTIBIOTICO USADO	AMPUTACION	
	NO Recuento	SI Recuento
IMEPENEM	5	31
MEROPENEM	4	22
ERTAPENEM	1	3
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	4	6
AMIKACINA	2	12
VANCOMICINA	16	44
CLINDAMICINA	25	74
CLARITROMICINA	0	2
AMPICILINAS BL	9	25
CIPROFLOXACINA	23	55
CEFUROXIMA	0	2
GENTAMICINA	0	1
CEFTRIAXONA	6	25
METRONIDAZOL	3	5
MOXIFLOXACINO	0	1
CEFTAZIDIMA	4	1
COLISTINA	3	1
CLORANFENICOL	1	0

No hubo relación estadística entre el antibiótico utilizado con la presencia o ausencia de amputación ($p= 0,15$)

Table 44 Relación entre la utilización de antibióticos de última generación y elevada actividad intrínseca con la presencia o no de amputación

ANTIBIOTICO-ULTIMA GENERACION	AMPUTACION	
	NO Recuento	SI Recuento
SI	8	26
NO	32	81

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson

ANTIBIOTICO	AMPUTACION SI/ NO
Chi- cuadrado	,303
Gl	1
Sig.	,0582

En las úlceras severas del pie diabético, se inició con antibióticoterapia de elevada actividad intrínseca y de última generación, como por ejemplo cabapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, polimixinas, piperacilinas y glicopéptidos. En otros pacientes se administraron antibióticos de utilización convencional y con un menor costo, como clindamicina, ampicilina, aminoglucósidos, metronidazol, cefalosporinas de primera generación. La utilización de los antibióticos en estos dos grupos **no modificó** la presencia o ausencia de amputación en los miembros afectados por la úlcera de pie diabético ($p=0,0582$).

Si bien la p no es significativa, pero al trabajar con 94% de confianza si hay significancia estadística. En microorganismos de mayor patogenicidad y resistencia se podría comenzar con antibióticos de elevada actividad intrínseca y última generación. Se debe tener en cuenta la experiencia clínica en la toma de decisiones.

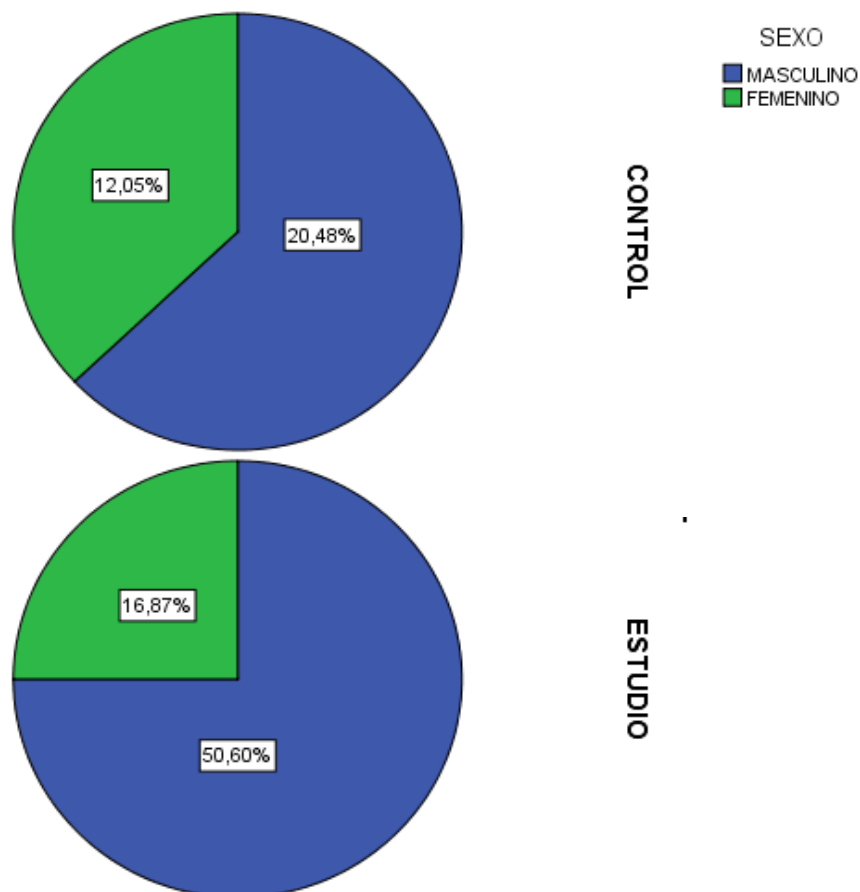
Table 45 Análisis multivariado entre los dos grupos de tratamiento antibiótico

Variable	Controls	sd	Treated	Sd	p-value
EDAD	61.074	-7.83	60.273	-9.923	[0.691]
MUJER	0.37	-0.492	0.246	-0.434	[0.262]
WAGNER	3.296	-0.669	3.357	-0.616	[0.690]
N	27		57		
NO hay diferencias significativas en grupo de control y de tratamiento. No hay diferencias en Wagner.					

En el Análisis Multivariante entre los dos grupos de tratamiento antibiótico no se encontraron diferencias en relación a amputación, ni tampoco hubo relación con el grado de severidad de la escala Wagner o el antibiótico utilizado y la presencia de amputaciones.

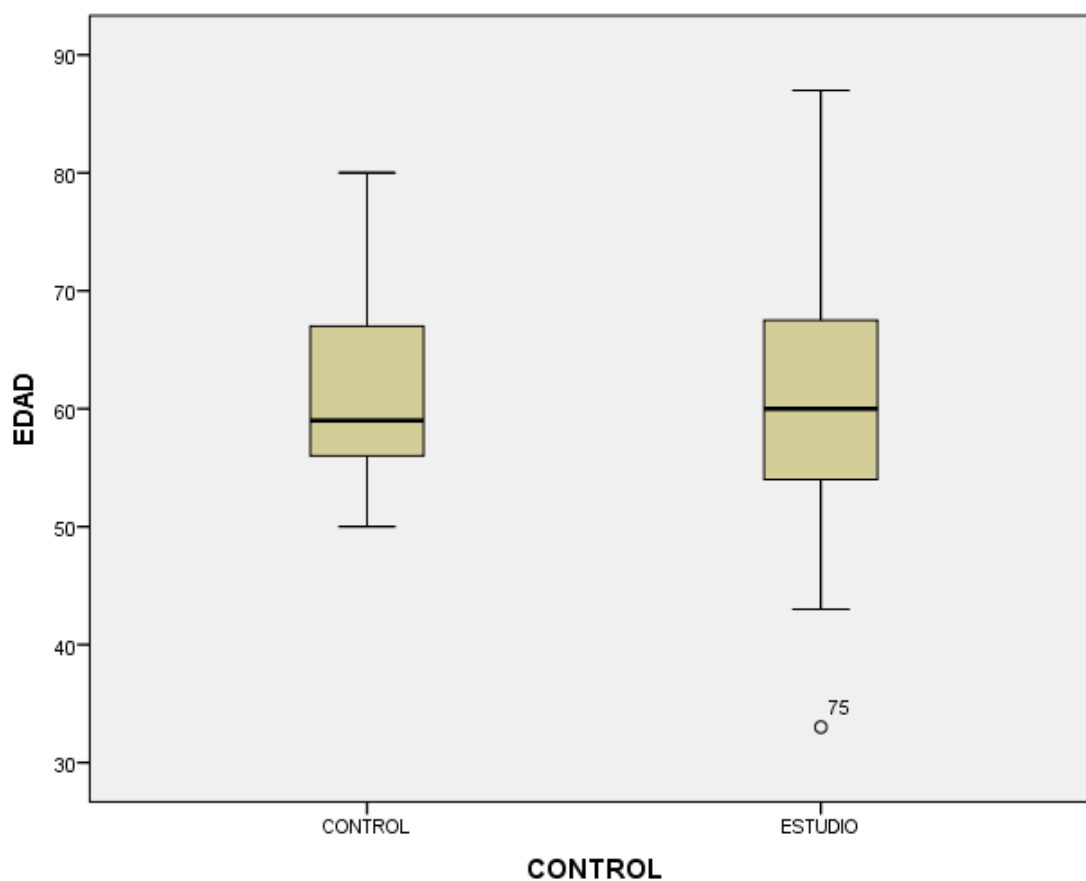
3. RESULTADO DEL TERCER OBJETIVO EVALUACIÓN DEL HEBERPROT

Figura 48 Sexo en la población grupos con y sin Heberprot



Del total de 84 pacientes 70% fueron varones y el 30% fueron mujeres. No existieron diferencias significativas entre los grupos control y de estudio en cuanto al sexo. $\chi^2 = 1,284$ $P = 0,257$.

Figura 49 Edad en el grupo control (sin Factor de Crecimiento) y en el grupo estudio (con Factor de Crecimiento)



El rango de edad fue desde los 33 hasta los 87 años. El promedio de la edad del grupo control fue de 61 años y del grupo de estudio 60 años. No existieron diferencias significativas en la edad entre los dos grupos, $t = 0,502$ $p = 0,23$. (IC 95 % = -5,14 a - 3,54).

El cuadro de las evaluaciones de la escala de Wagner de los pacientes según grupo control y de estudio se puede observar en el siguiente cuadro.

Table 46 Severidad de la Úlcera diabética (Escala Wagner) tanto en el grupo control (sin Heberprot) como en el grupo estudio (con Heberprot)

WAGNER	CONTROL	
	CONTROL	ESTUDIO
	Recuento	Recuento
	0	1
II	3	3
III	13	31
IV	11	21
V	0	1

Chi cuadrado= 1,284 ; p= 0,257

La mayoría de pacientes en los dos grupos tuvieron úlceras diabéticas con severidad III y IV en la escala de Wagner (76 de 84 pacientes lo que representa el 90 %), no habiendo diferencia estadística entre los dos grupos: control y estudio.

Luego del tratamiento con Heberprot y sin Heberprot, el cambio de la severidad de la úlcera según la escala de Wagner, se puede ver en el siguiente cuadro.

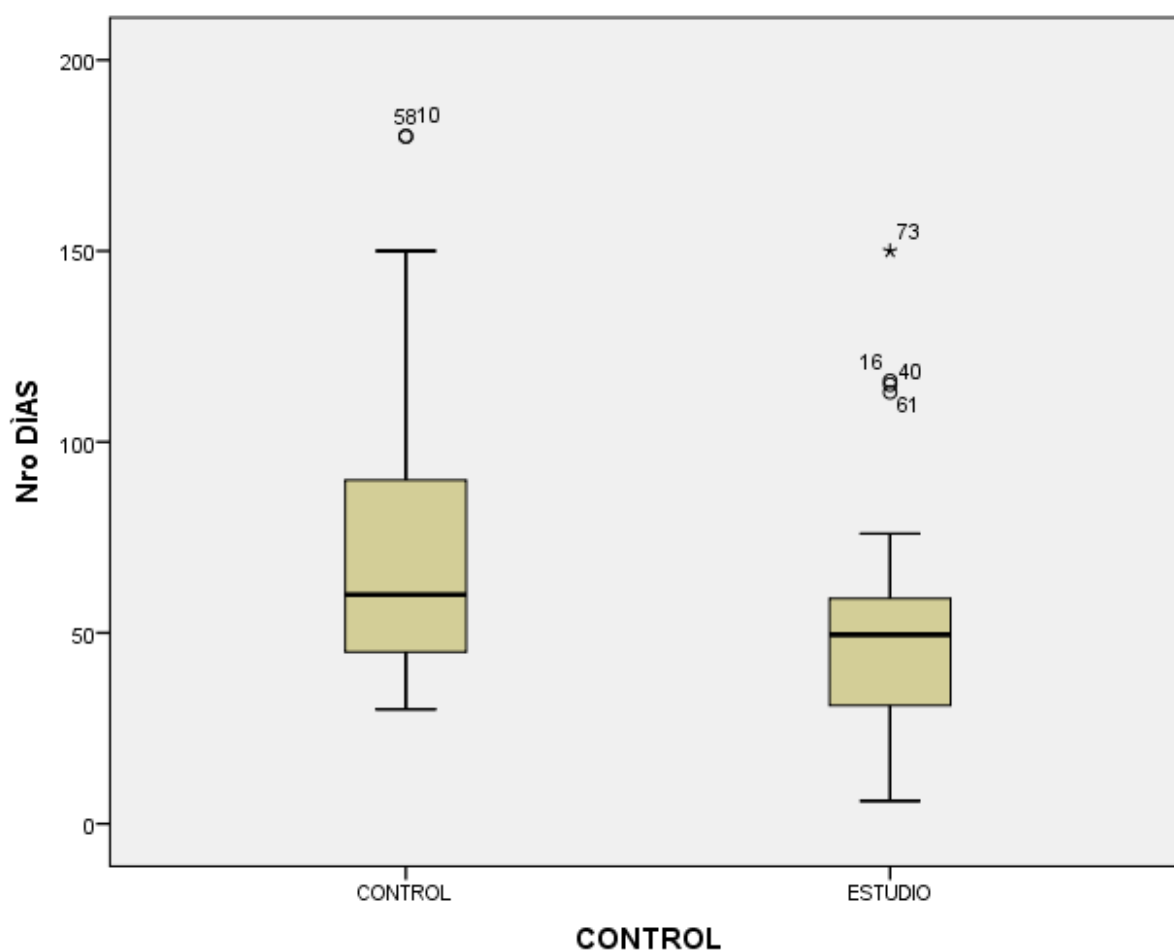
Table 47 Evolución de la severidad de la úlcera luego del tratamiento con y sin Heberprot.

EVOLUCION WAGNER	CONTROL	ESTUDIO
	CONTROL Recuento	Recuento
I	0	9
II	10	1
III	8	32
IV	9	1
		8
		6

Chi cuadrado= 53,053; p= 0,001

Al final del tratamiento se nota una evolución favorable, para el grupo estudio, estadísticamente significativa en la severidad de la úlcera (clasificación Wagner) con una p= 0,001

Figure 50 Duración del tratamiento en el grupo control (sin Factor de Crecimiento) y en el grupo estudio (con el Factor de Crecimiento).



Sí existió diferencias estadísticas al comparar la duración del tratamiento hasta la curación, en el grupo estudio (con Factor de Crecimiento) fue de 49,9 días y la duración del tratamiento en el grupo control (sin el Factor de Crecimiento), que fue de 74,23 días. ($p= 0,017$)

Table 48 Relación del tiempo en días del tratamiento de los grupos control y de estudio (con Heberprot)

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	T	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Nro DÍAS	Se asumen varianzas iguales	6,018	,017	-2,833	70	,006	-24,296	8,577	-41,402	-7,190
	No se asumen varianzas iguales			-2,550	38,198	,015	-24,296	9,529	-43,583	-5,009

Al analizar el tiempo de tratamiento de los pacientes sometidos al protocolo habitual (curaciones, desbridamientos, antibióticos), vs. el tratamiento habitual más Heberprot, pudimos observar que el número de días disminuyó en el grupo de estudio (grupo de estudio= media 49,93; grupo control: media= 74,23 días). La diferencia de los promedios de días de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p=0,017$). (IC 95 % = -41,1 a -7,19).

Tabla 49 Análisis multivariado de los grupos de tratamiento con y sin el Factor de Crecimiento.

Y	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf.	Interval]
HEBERPROT	0.8122309	0.1424986	5.7	0*	0.52848	1.095982
MUJER	-0.0853681	0.1563606	-0.55	0.587	-0.3967218	0.2259856
EDAD	-0.0061367	0.0072974	-0.84	0.403	-0.0206676	0.0083942
WAGNER	0.3011104	0.1182073	2.55	0.013	0.0657296	0.5364912
_cons	-0.5861387	0.6558435	-0.89	0.374	-1.89209	0.7198127
Significativo al 99% Recibir el tratamiento mejora el cambio en el Wagner en 0,8 puntos. Significa alrededor de un punto de reduccion en la escala Wagner.						

Lo que nos indica que administrar el Factor de Crecimiento disminuye más el grado de severidad según la escala de Wagner, que los casos controles, alrededor de un punto, en la evolución final del tratamiento, lo que sí tuvo diferencia estadística.

DISCUSIÓN

V. DISCUSION.-

1. PRIMER OBJETIVO.

Los resultados obtenidos son:

- 1.1. El promedio de edad del grupo de estudio fue de 63,9 años (la mayoría entre los 50 a los 80 años), con predominio en los varones (58 %), que no tiene contradicción con lo que dice la literatura.(11)
- 1.2. Al estudiar el peso de los pacientes, mediante el Índice de Masa Corporal (IMC), se tuvo un promedio de IMC de 26,9 y de 27,3 en hombres y mujeres respectivamente, que nos indica que están en el grupo de sobrepeso. En el grupo de estudio el 42 % de los pacientes tuvo un peso normal, el 31,2 % estuvo con sobrepeso y en el grupo de obesos el 26,5 %. Lo que indica que más de la mitad de pacientes (57,8 %) estuvieron en el grupo de sobrepeso y obesidad, lo que sobrepasa los índices del Instituto Nacional de Estadística (INEC), en donde este grupo tiene un 52 %. Sí hubo relación estadística al comparar obesos con el peso normal.
- 1.3. La mayoría de pacientes 67,4 %, estuvieron en el nivel primario de educación. El 38,7 % de la población total de estudio llegó a una instrucción de primaria completa. Esto indica que es un grupo con bajo nivel de instrucción, lo que tiene alguna relación con el hecho de ser un hospital de la Salud Pública.
- 1.4. Analizando la distribución geográfica del origen de los pacientes, se puede informar que vienen de casi todas las provincias del país, y algunos de Colombia; la mayoría son de la provincia de Pichincha (40,1 %), lugar de ubicación del hospital.
- 1.5. El tiempo promedio de evolución de la diabetes, en los pacientes, fue de 15,6 años, la mayoría (64,6 %) tienen una evolución mayor de 10 años de la enfermedad.
- 1.6. Más de los dos tercios de los pacientes (75,5 %) fueron tratados con antidiabéticos orales, el resto recibió insulina como tratamiento de su diabetes.
- 1.7. Es importante recalcar que de los pacientes estudiados, la gran mayoría 95,9 %, tuvieron un moderado a mal control metabólico, o sea glicemias mayores de 140 mg %.
- 1.8. La presencia de Neuropatía Diabética en el grupo poblacional, fue del 82 %, lo que contrasta con la literatura, en donde se encuentra un promedio de 65 %. Lo que puede estar ocasionado, por el mayor tiempo de evolución de la diabetes en este grupo de estudio, y por ser pacientes con una mayor severidad y un mal control de su problema metabólico. (122)
- 1.9. Se pudo observar que de los pacientes con Neuropatía, la mayoría tuvieron polineuropatía sensitiva distal simétrica (de fibras nerviosas finas), lo que se

determinó mediante la prueba del monofilamento, y fue positiva en el 82,9 % de pacientes. En cambio, la afectación de la sensibilidad profunda vibratoria, de fibras nerviosas más gruesas, determinada mediante el estudio de la prueba del Diapasón fue diagnosticada en el 44,9 % de los pacientes neuropáticos.

- 1.10. Otro dato relevante es que del grupo total de pacientes, la gran mayoría fueron hipertensos 84,3 %.
- 1.11. En el examen físico de los pulsos se pudo determinar :
 - a) El más afectado fue el pulso pedio, el 60 % de todos los pacientes tuvieron ausencia o disminución de este, sin diferencia tanto en el lado derecho como izquierdo.
 - b) El pulso poplíteo tuvo afectación en el 30 % de pacientes, el pulso estuvo ausente o disminuído.
 - c) El pulso femoral fue el menos afectado, a la palpación solamente se encontró en el 2 a 4 % de pacientes ausencia o disminución.
- 1.12. El 72,7 % de los pacientes del grupo estudiado sufrieron amputación de su extremidad, solamente el 37,3 % de las úlceras no necesitaron este procedimiento quirúrgico. Esto es debido a que, el hospital Enrique Garcés es un centro de referencia de estos casos severos de Pie Diabético, donde llegan los pacientes en estados muy severos; por el mal control del paciente, tanto de sus pies como de su enfermedad y a la falta de educación médica del paciente sobre este tema.
- 1.13. En la evaluación del Índice Tobillo- Brazo ITB, encontramos una alteración en el 68 % de pacientes (índice menor de 0,9 o mayor de 1,3). La presencia de isquemia crítica fue casi del 20 % (índice menor de 0,4).
- 1.14. En la evaluación de la severidad de la lesión, se pudo observar que la gran mayoría de los pacientes con pie diabético, tuvieron úlceras con grados severos de afectación, esto es escala Wagner de grado III, IV y V, en el 99 % de la población estudiada. Al relacionar el grado de severidad con la presencia o ausencia de amputación pudimos detectar que si hay relación estadísticamente significativa (p: 0,002). Esta relación de la severidad y profundidad de la úlcera con la amputación si se ha encontrado en varios estudios.
- 1.15. En la valoración de la escala de Texas, que tiene más especificidad para ver el grado de isquemia de la lesión; al igual que con la anterior, se encontró una mayoría de lesiones severas (tipo 3B, 3C o 3D). Al comparar con la presencia o ausencia de amputación, hemos visto que sí hubo diferencia estadística significativa (p: 0,01).
- 1.16. Aplicando el análisis estadístico de tendencia lineal, se encontró en los pacientes con hipoalbuminemia una tendencia a amputaciones más altas (supracondíleas); relacionadas directamente con la severidad de la lesión (Wagner IV, V), y la severidad de la hipoalbuminemia, lo que fue estadísticamente significativo (p: 0,031).
- 1.17. Analizando los resultados de los cultivos, detectamos una amplia variedad de microorganismos, siendo los más frecuentes: *Estreptococo*, *Estafilococo*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. En el

antibiograma (test de sensibilidad), se encontraron microorganismos multirresistentes (presencia de microorganismos con resistencia a varios antibióticos al ser productores de carbapenemasas, betalactamasas o BLEE), en el 33,3 % de la población estudiada, que es mayor que lo que se observa normalmente en los informes microbiológicos nacionales e internacionales.

- 1.18. Al estudiar estos microorganismos multirresistentes, se detectó la presencia de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el 10,8 % y de microorganismos productores de carbapenemasas (KPC) en el 3,40 % de los pacientes.
- 1.19. Analizando el sitio de la úlcera, podemos observar que las úlceras infectadas se ubicaron en su gran mayoría (84,3 %), a nivel de dedos de los pies. En el análisis del sitio o nivel de amputación vemos que la mayoría fue a nivel infracondíleo y dedos 58,4%. Este hallazgo sí tuvo relación estadísticamente significativa ($p: 0,005$).
- 1.20. Al estudiar la presencia de deformidades o alteraciones estructurales en los pies, como factor de riesgo de úlceras y amputación, detectamos que existieron estas en el 53,7 % de los pacientes, dato que no tuvo relevancia estadísticamente significativa.
- 1.21. Determinamos que los pacientes tuvieron úlceras de tipo neuropático (29,9 %) y neuro-isquémico (53,0%), o sea el 82,9 % con afectación neuropática. El pie diabético solamente isquémico fue del 17 %. En la literatura se encuentra que la úlcera de tipo neuropática se encuentra en un 60 a 70 % de pacientes, y la mixta en un 15-25 %.
- 1.22. La edad más frecuente en la que los pacientes fueron *amputados* fue entre los 50 a los 70 años (50 % de los casos), menos frecuentemente fueron amputados los pacientes en el grupo de edad de 35 a 55 años (25 %). Estos datos no tuvieron relevancia estadística.
- 1.23. Las amputaciones fueron más frecuentes en el sexo masculino. Este hallazgo tuvo relación estadísticamente significativa, siendo la presencia de sexo femenino un factor para resistencia a la amputación ($p: 0,016$). Se encontró esta diferencia con el sexo y amputaciones en muy pocas revisiones de la literatura. (11,16).
- 1.24. La relación entre Obesidad, Sobrepeso y presencia de amputación no tuvo relación estadística significativa; lo que contrasta con hallazgos en otros estudios, en donde sí constituye la Obesidad un factor de riesgo de úlcera y amputación (6, 11,123).
- 1.25. No se encontró relación estadística, al comparar el tiempo de evolución de la diabetes mellitus con la presencia o ausencia de amputación ($p: 0,47$).
- 1.26. Tampoco hubo relación estadística entre la presencia de Neuropatía y el desenlace de amputación ($p: 0,27$), ni hubo relación con los diferentes tipos de neuropatía (sensitiva periférica vs profunda vibratoria), lo que contrasta con otros estudios (11,123)
- 1.27. Se encontró que los pacientes con hipoalbuminemia, en forma leve a severa fueron muy numerosos (más del 90 %). Lo que se explicaría por la gravedad de

la infección y el consecuente catabolismo proteico, el mal control metabólico, la disminución o ausencia de las reservas de insulina, además de los malos hábitos nutricionales de los pacientes.

- 1.28. Se observa que la presencia de hipoalbuminemia es un factor estadísticamente significativo para la presencia de amputación; llegando a ser mucho más frecuente en los pacientes con *hipoalbuminemia severa*, donde el 91,2 % tuvieron amputaciones ($p: 0,00002$); en cambio, se amputaron el 77,5 % de pacientes con hipoalbuminemia moderada ($p: 0,0003$). Los pacientes con albúmina normal tuvieron menor necesidad de amputación (42,4 %). Existen algunos estudios en la literatura que también relacionan a la hipoalbuminemia con la mayor presencia de amputación del pie diabético (11,124).
- 1.29. Se encontró una clara tendencia a las amputaciones más altas (supracondíleas) en pacientes con hipoalbuminemia más severa, al aplicar el análisis de tendencia lineal ($p: 0,00003$). Ello representa mayor discapacidad social, mayores costes económicos y mayores dificultades en el tratamiento. La desnutrición produce una alteración de los mecanismos de defensa del organismo, una defectuosa cicatrización de la herida y una labilidad de los tejidos, lo que influye en la severidad de las úlceras y su mala respuesta a la terapéutica (125)
- 1.30. Se encontró un gran número de pacientes con hipertensión en el estudio (84 %). Los pacientes normotensos no tuvieron que ser amputados; mientras que en los hipertensos el 72,3 % tuvieron que ser amputados ($\chi^2 8,64$; $p: 0,002$). Al estudiar la presencia de hipotensión, encontramos una mayor frecuencia de amputaciones (91,3 %), en este grupo, lo que también fue estadísticamente significativo ($\chi^2 5,66$; $p: 0,006$). Al comparar entre hipertensión o hipotensión se ve claramente que la presencia de hipotensión es un factor más severo para el desenlace de amputación.
- 1.31. La mayoría de pacientes presentaron una buena función renal y un mal control metabólico, pero no existió una relación estadística significativa con la presencia de amputación.

2. SEGUNDO OBJETIVO:

Los resultados son:

- 2.1. Al comparar los grupos de pacientes que recibieron los dos tipos de antibióticos y relacionarlos con la presencia o ausencia de amputación, no hubo relación estadística significativa ($p= 0,0582$). Sin embargo, al trabajar con el 94 % de confianza sí hay relación estadística a favor de los antibióticos de última generación, en donde hubieron menos amputaciones.
- 2.2. Al comparar el tipo de microorganismo con el tipo de antibiótico utilizado y con la presencia o ausencia de amputación tampoco se encontró diferencia estadística. Pero, al hacer el análisis por subgrupos se determinó que la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis* determinó la amputación en todos los pacientes que tuvieron estos microorganismos, lo que fue estadísticamente significativo ($p= 0,05$), esto independientemente del tipo de antibiótico utilizado. Por ello, se considera que es necesario el cultivo y antibiograma en forma precoz, para adecuar el tratamiento antibiótico y evitar la amputación.
- 2.3. Al establecer la comparación entre bacterias multirresistentes y multisensibles, encontradas en el cultivo y antibiograma, no hubo una relación estadística con la presencia de amputación.
- 2.4. Tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa al analizar la presencia de desnutrición o de hipertensión en los dos grupos de antibióticos usados.

3. TERCER OBJETIVO.

Los resultados son:

- 3.1 Se estudiaron un total de 84 pacientes, que se los dividió en dos grupos: el primero al que se administró el Factor de Crecimiento Epidérmico (Heberprot), es el grupo estudio; y el otro grupo sin el factor de crecimiento (grupo control).
- 3.2 La edad promedio de los pacientes fue de 61 años para el grupo control y de 60 años en el grupo estudio, entre los 33 y los 87 años. La mayoría fueron varones (70 %).
- 3.3 Tras el tratamiento en los dos grupos, se pudo determinar que la severidad de la lesión (mediante la escala de Wagner) se modificó en los dos grupos, lo que sí fue estadísticamente significativo ($p=0,001$). Concretamente, al inicio del tratamiento, el 90 % de los pacientes tenían lesiones calificadas como severas, con Wagner IV y V, y al final del tratamiento en el grupo estudio, disminuyeron a Wagner de tipo II, en el 57 % en el grupo estudio; mientras que en el grupo control disminuyeron de severidad en el 37,4 %. Según el análisis multivariado el tratamiento con factor de crecimiento mejoró, en casi un nivel en promedio, la clasificación del Wagner.
- 3.4 Se comparó también la duración del tratamiento hasta la curación de la úlcera en los dos grupos de estudio. Se encontró que, en el grupo estudio se acortó el número de días de tratamiento considerablemente (49,9 días); a diferencia de 74,2 días, que duró el tratamiento cuando no se administró el Factor de Crecimiento Epidérmico. Esto fue estadísticamente significativo ($p=0,017$; con un Intervalo de Confianza al 95 % = -41,4 a -7,1).

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

1. La úlcera de pie diabético constituye una emergencia médica, con gran riesgo de amputación y alta mortalidad sin tratamiento.
2. La mayoría de pacientes del estudio fueron varones, quienes fueron los más lábiles y con mayor frecuencia de amputaciones comparados con el sexo femenino.
3. En el grupo de estudio se encontró que la mayoría tuvieron sobrepeso y obesidad, pero no tuvieron relación estadísticamente significativa con la presencia de amputación.
4. La mayoría de pacientes tuvieron una gran severidad en su úlcera infectada, probablemente debido a que el Hospital Enrique Garcés es un centro de referencia nacional del Pie Diabético, donde acuden los casos más complicados; la mayoría tuvieron una escala de Wagner IV y V; se amputaron en el 62,6 % de estos pacientes. La mayor severidad de esta escala si tuvo relación estadística con la mayor presencia de amputaciones.
5. Aplicando análisis estadístico lineal, se pudo ver que la mayor severidad en la escala de Wagner tuvo relación con la presencia de amputaciones mayores, a nivel más alto (supracondíleas) con diferencia estadísticamente significativa . Estas amputaciones tienen mayores secuelas en discapacidad, costos y complejidad de los tratamientos.
6. La mayoría de úlceras y también de amputaciones estuvieron localizadas en dedos y en el pie. Esto fue estadísticamente significativo.
7. La mayoría de pacientes, tuvieron diabetes de larga data, por más de 10 años en su evolución, pero esto no tuvo significancia estadística al relacionarle con la presencia de amputación.
8. Igualmente, la mayoría de pacientes tuvieron un mal control metabólico (glicemias mayores a 140 mg %), probablemente por el mismo proceso infeccioso y/o la mala adherencia del paciente al tratamiento. No hubo significancia estadística.

9. La presencia de neuropatía sensitiva diabética fue elevada en el grupo estudio, pero su presencia no tuvo relación estadística con la mayor frecuencia de amputación.
10. Más de la mitad de pacientes tuvieron un componente isquémico, determinado con la realización del Índice Tobillo -Brazo; también, en el examen físico se pueden ver alteraciones especialmente en pulsos pedios. Sí hubo relación diferencia estadística entre isquemia y la presencia de amputación ($p= 0,058$); pero, con un grado de confianza del 94 %.
11. La mayoría de los pacientes tuvieron el tipo neuro-isquémico (53 %); luego fueron exclusivamente de tipo neuropático en el 29,9 % y el tipo isquémico tuvieron 17 %.
12. Al estudiar los microorganismos encontrados en los cultivos y antibiogramas, podemos ver que fueron muy variados, pero los más frecuentemente aislados tuvimos: *Streptococo*, *Estafilococo*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.
13. Se encontró una elevada frecuencia de gérmenes multirresistentes, 33% de los microorganismos aislados fueron multirresistentes en sus antibiogramas. Fueron productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en el 10,8%; y el 3,4% de bacilos gramnegativos fueron productores de carbapenemasas. Sin embargo no hubo relación estadística entre las presencias de estas multirresistentes y amputación.
14. Se encontró una frecuencia elevada de hipertensos en el grupo de estudio, más de las dos terceras partes. Sí hubo relación estadísticamente significativa con la presencia del factor hipertensión en el desarrollo de amputación; pero, fue mayor la influencia todavía de la amputación en pacientes con hipotensión, ya que casi todos los pacientes con hipotensión se amputaron.
Esto indica que la hipotensión arterial es un factor de riesgo más severo para amputación. La hipertensión, como se sabe es un factor importante de riesgo cardiovascular y de evento cerebro-vascular; parece que en este caso, fue más grave la presencia de un bajo flujo sanguíneo en una extremidad ya isquémica.
15. La mayoría de pacientes tuvo hipoalbuminemia, con valores en suero menores de 3 g%. A mayor grado de hipoalbuminemia se observó mayor frecuencia de amputaciones, Casi todos se amputaron con hipoalbuminemia severa, mientras que, en la hipoalbuminemia moderada fue importante pero menor el porcentaje. Este factor si tuvo significancia estadística. Pacientes con albúmina normal tuvieron, en cambio tuvieron mucha menor frecuencia.

16. Así mismo la presencia y la severidad de la hipoalbuminemia tuvo relación con la amputación a un nivel más elevado (supracondíleo) con sus efectos catastróficos en discapacidad, costos y dificultad en el tratamiento.
17. El segundo objetivo de este estudio que consistió en comparar los dos tipos de antibioticoterapia empírica, en forma aleatoria, controlada, en los pacientes hospitalizados, se encontró diferencia estadística entre los dos grupos de antibióticos usados (de elevada actividad intrínseca y última generación vs. de tipo convencional y menor potencia) comparados con la presencia o ausencia de amputación, (con un grado de confianza del 94 %).
18. La presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, y *Enterococcus faecalis* resultaron ser factor de riesgo de amputación. Todos aquellos en los que se aislaron estos microorganismos, se amputaron, lo que si fue estadísticamente significativo. Por ello se concluye que si se aíslan estos microorganismos, los pacientes deberían recibir un tratamiento antibiótico más agresivo y precoz y de elevada actividad intrínseca.
19. No se encontró relación estadística la presencia de desnutrición, de hipertensión ni el grado de severidad de la úlcera y el uso de cualquiera de los dos grupos de antibióticos con amputación.
20. El tercer objetivo consistió en comparar dos grupos de pacientes, con y sin la administración del factor de crecimiento epidérmico (Heberprot), en forma intralesional con dosis bisemanales de 75 ug. Se pudo observar que la duración del tratamiento se acortó en aquellos pacientes que recibieron este factor de crecimiento, de 74,2 a 49,9 días de tratamiento, casi dos semanas. Lo que sí tuvo significancia estadística.
21. También sí hubo diferencia estadística en la evolución de la severidad de la lesión; ya que, en el grupo con el factor de crecimiento epidérmico, hubieron muchos más pacientes que mejoraron ostensiblemente en la escala de severidad de Wagner y de Texas.
22. Se encontraron efectos adversos leves con el uso del factor de crecimiento en el 3%, como son: quemazón, amortiguamientos, cefalea.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA.-

- 1) Danaei G, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378:31-40.
- 2) Leese GP, Cochrane L, Mackie AD. Measuring the accuracy of different ways to identify "at risk" foot in routine clinical practice. *Diabetes Med.* 2011;28(6):747-54
- 3) Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabetes Medical.* 2007; 13 Suppl 1:6-11.
- 4) Resnick HE, Carter EA, Sosenko JM, et al. Incidence of lower extremity amputation in American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27:1885-91.
- 5) Izumi Y., Satterfield K., S Kee., et al. Riesgo de reamputación en pacientes diabéticos estratificados por las extremidades y el nivel de amputación: A 10 años de observación de Cuidado de la Diabetes. 2006; 29(3):566-570.
- 6) Abbott CA., Carrington AL., Ashe H., et al. El Foot Study Noroeste Diabetes Care: incidencia y factores de riesgo para nueva ulceración del pie diabético en una cohorte de pacientes basado en la comunidad. *Diabetes Medical.* 2007; 19(5):377-384.
- 7) Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, Kostev K. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real life conditions in Germany. *Primary Care Diabetes.* 2012; 6 (3):241-246.
- 8) Wild S., Roglic G., Green A., et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000. *Diabetes Care.* 2004; 27 (5):1047-53.
- 9) Boulton AJ., Vileikyte L., Ragnarson-Tenvail G., et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005; 366(9498); 17:19-24.
- 10) Boulton A., Kirsner R., Lileikyte L., et al. Neuropatic diabetic foot ulcers. *New England Journal of Medicine.* 2004; 35(1):48-56.
- 11) Yang Y., Ostbye T., Tan SB., et al. Risk Factor for lower extremity amputation among patients with diabetes in Singapore. *Journal Diabetes Complications* 2001; 25:382-6.
- 12) Driver VR., Fabbi M., Lavery LA., et al. Los costes de pie diabético la justificación económica para el equipo de salvamento de la extremidad. *Journal Vascular Surgery* 2010; 52(3Suppl):17S-22S.
- 13) Castillo RC., Bosse MJ., Mackenzie EJ. et al. LEAP Grupo de estudio impacto del tabaquismo sobre la curación de la fractura y el riesgo de complicaciones en las fracturas de tibia abiertas de las extremidades mortales. *Orthopedy Journal Trauma.* 2005; 19(3):151-57.

- 14) Reiber GE., Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker JH. Pfeifer MA, editors. Levin and O'neal's the diabetic foot. St. Louis, MO: Mosby; 2001.p.13-32.
- 15) Matricali GA., Dereymacker G., Muls F., et al. Economic aspects of diabetic foot care in a multidisciplinary setting review. Diabetes Met Res Rev. 2007; 23:339-47.
- 16) Shojaieffard A., Khorgami Z., Larijani B. Independent risk factor for amputation in diabetic foot. International Journal Diabetes Development Countries 2008; 28:32-7.
- 17) Dos Santos P., Da Silveira R., Caffaro D., et al. Risk factors for primary mayor amputation in diabetic patient. Sao Paulo Medical Journal 2006; 124(2):66-70.
- 18) Hennis AJ., Fraser HS., Jonnalagadda R., et al. Explanations for the high risk of diabetes related amputation in a Caribbean population of black African descent and potential for prevention. Diabetes Care 2004; 27:263641.
- 19) Boulton A, Amstrong Albert S, Frykberg Hellman R, Kirkman M. Comprehensive foot examination and risk assessment. Diabetes Care. 2008; 31 (8):1679-85.
- 20) Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. Diabetes Care 2008;31:1331-6
- 21) Akha O, Kashi Z, Makhloogh A. Correlation between amputation of diabetic foot and nephropathy. Iran Journal Kidney Diseases 2010; 4: 27-31.
- 22) Bowker JH. Pfeifer MA., the Diabetic Foot In: Levin ME. Pathogenesis and general management of foot lesions in the diabetic patient. 6a. Ed. Mosby; 2001:216-60.
- 23) World Health Organization. Diabetes Mellitus. Fact Sheet 138:2002
- 24) Kandemir O., Akbay E. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. Journal of Infection Science Direct 2006; 51(2):58-69.
- 25) Heinzelmann M., Scott M. Factor predisposing to bacterial invasion and Infection. American Journal Surgery 2002; 183:179-90.
- 26) Sun JH., Tsai JS., Huang CH., et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. Diabetes Research Clinical Practice 2012;95:358-63.
- 27) Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of DiabeticNeuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003 p:175-177
- 28) Dyck&Thomas. Textbook of Peripheral Neuropathy. 4a. ed.2005.
- 29) Young BA, Maynard C, Reiber G, et al. Effects of ethnicity and nephropathy on lower extremity amputation risk among diabetic veterans. Diabetes Care 2003;26:495-501.
- 30) Lipsky B. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection?. Clinical Microbioloy& Infection. 2007. 13(4):351-3.
- 31) Brownlee M., Diabetes 2005;54:1615-1625.

- 32) Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003 p: 211-213.
- 33) Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003 p:176-177.
- 34) Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart,Thieme, 2003 p: 178-179.
- 35) Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003 p: 191-193.
- 36) Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003 p:185-187.
- 37) Enoch S, et al. Diabetic Neuropathy. Non-surgical and drugtreatments. BMJ 2006; 382:900 932.
- 38) Hanson PL., Imperatore G., Bennett PH. Los componentes Del “Síndrome metabólico” y la incidencia de diabetes tipo 2. Diabetes 2008; 51(10):3120-3127.
- 39) Cruciani M., lipsky B. Are Granulocyte Colony-Stimulating factor beneficial in treating Diabetic Foot Infections?. Diabetes Care 2005;28(2):454-60.
- 40) Cardoso C., Salles G. Macro y microvascular complications are determinants of increased infection –related mortality in Brazilian type 2 Diabetes Mellitus patients. Diabetes Research and Clinical Practice 2007. 75(1):51-58.
- 41) Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. Diabetologia 2008; 51:347-52.
- 42) Chonchol M. Neutrophil dysfunction and infection risk in end stage renal disease. Seminarium Dialysis 2006;19:291-6.
- 43) Strauss MB., Miller SS. Problemas del pie diabético: claves para una prevención eficaz del agresivo. Consultor. 2007;47(3):245-252.
- 44) Barany J., Nilsson J., Mathias I. Inflammatory mediators are associated with1 year mortality in critical limb ischemia. Journal of Vascular Surgery. 2005;42(1):123-34.
- 45) Hokkam ES. Evaluación de los factores de riesgo en la úlcera del pie diabético y su impacto en resultado de la enfermedad. Diabetes Care Primary 2009;3:219-24.
- 46) Prompers L., Schaper L., Apelqvist J., et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetología. 2008;51:747-55.
- 47) Young BA, Rieber G, et al. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003;Dec;26(12):3333-41.

- 48) Barany J., Nilsson J., Mathias I. Inflammatory mediators are associated with 1 year mortality in critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;42(1):123-34.
- 49) Bowker JH., Pfeifer MA., The Diabetic Foot In : Levin ME. Pathogenesis and general management of foot lesions in the diabetic patient. 6a. Ed. Mosby; 2001:216-60.
- 50) Boulton A., Kirsner R., Lileikyte L., et al. Neuropathic diabetic foot ulcers. *New England Journal of Medicine*. 2004;35(1):48-56.
- 51) McGill M., Molyneaux L., Yue DK., et al. Los pacientes diabéticos deben recibir atención podológica?. Un análisis objetivo. *Internal Medicine Journal*. 2005;35-451-6.
- 52) Principios de las mejores prácticas: La infección de las heridas en la práctica clínica . Consenso Internacional London: MEP Ltd., 2008. Disponible de www.mepltd.co.uk.
- 53) Lavery LA., Armstrong DG., Harkless LB. Classification of Diabetic Foot Wounds. *Journal Foot Ankle Surgery*. 1996;35:528-31.
- 54) Armstrong DG., Peters EJG., Classification of wounds of the diabetic foot. *Current Diabetes Reports*. 2001;1:233-8.
- 55) Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2:64-122.
- 56) Treece K., Macfarlane RM., Puond P., et al Validation of a system of foot ulcer classification in diabetic mellitus. *Diabetes Medicine*. 2014; 21:987-91.
- 57) Satterfield K., A guide to understanding the various wound classification systems. *Podiatry Today*. 2006;19:20-7.
- 58) Oyibo SO., Jude EB., Tarawneh., et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001;24:84-88.
- 59) Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998; 21(5):855-9.
- 60) Brodsky JW. Clasificación de las lesiones del pie en los pacientes diabéticos en: Levin ME., O Neal LW., Bowker JH., et al. *El Pie Diabético*. 7ª. Edición; Barcelona; Elsevier, 2008:223-8.
- 61) Ince P., Abbas ZG., Lutale JK., et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31:964-7.
- 62) Abbas ZG., Lutale JK., Game FL., et al. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabetes Pfeifer MA. Medical*. 2011;25:134-7.
- 63) Beckert S., Witte M., Wicke C., et al. A new wound- based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1000 patients. *Diabetes Care*. 2006;29:988-92.
- 64) Sotro A., Richard JL., Jourdan N., et al. University Hospital Working Group on the

- 65) Jeffcoate WJ., Marcfarlane RM., Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabetes Medicine*.1993;10:676-9.
- 66) University of Texas. Wound classification system. *Diabetes Care*.2001;24:84-88
- 67) Rao N., Lipsky B. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs*. 2007;67:195-214.
- 68) Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategy for clinical approach. *Current Diabetes Revision*.2006;2:431-47.
- 69) Lavery LA., Armstrong DG., Wunderlich RP., et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1288-93.
- 70) Boyko EJ., Ahroni JH., Cohen V., et al. Predicción de ocurrencia úlcera del pie diabético utilizando la información clínica disponible comúnmente: el Estudio del Pie Diabético Seattle. *Diabetes Care* 2006;29:1202-07.
- 71) Schramm GE., Johnson JA., Doherty JA., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Critical Care Medicine*. 2006;34:2069-74.
- 72) Williams DT., Hilton JR., Harding KG., et al. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:583-6.
- 73) Ogbera OA., Osa E., Edo A., et al. Los síntomas más frecuentes de las úlceras del pie diabético: perspectivas de una nación en desarrollo. *Heridas Internal Journal* 2008;7:93-8.
- 74) Ha VG. Management of diabetic foot ulcer. *International Wound Journal*.2008;29 (Supl 2):S238-42.
- 75) Senneville E., Melléis H., Beltrand E., et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42:57-62.
- 76) Foster A., Edmonds M. Simple staging system: A tool for diagnosis and management. *Diabetic Foot*. 2000;3:56-67.
- 77) Lipsky B., Berendt A., Deery G., et al. Diagnosis and Treatment Diabetic foot Infections. *Plastic & Reconstructive Surgery. Current Concepts in Wound Healing* 2006;117(7S):212-38.
- 78) Howwell-Jones R., Wilson MA., Hill KE., et al. Review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55(13):143-9.
- 79) Gao Y., Guo X., Han P., et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double blind randomized trial of duloxetine vs. placebo. *The International Journal of Clinical Practice*. September 2015;69(9): 957-966.
- 80) Watson J. and Dyck J. Peripheral Neuropathy: A practical approach to diagnosis and Symptom management. *Mayo Clinic Proceedings*. July 2015;90(7):940-951.
- 81) Samper Bernal D., Monerris Tabasco M., Homs Riera M., et al. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2010;17(6):286-296.

- 82) King J., Schauerhamer M., Bellows B., et al. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11:1163-1175.
- 83) Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA. Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003 p: 233-235.
- 84) Armstrong D., Lipsky B. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *International Wound Journal* 2004;1(2):123-32.
- 85) Jude E., Unsworth P., Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. *Drugs&Aging*. 2004;21(13):833-50.
- 86) Rao N., Lipsky B. Optimising antimicrobial therapy in Diabetic Foot Infections. *Drugs*. 2007;67(2):195-214.
- 87) Hartemann-Heutier A., Robert J., Jacqueminet S., Diabetic foot ulcers and multidrug resistant organisms: Risk factors and impact. *Diabetes Medicine* 2008;21:710-5.
- 88) Vidhani S., Mathur MD., Mehndiratta PL., et al. Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the associated risk factors. *Indian Journal Pathologic Microbiology*. 2013;46:676-9.
- 89) Harkless L., Bogtossian J., Pollack R. An open- label randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin- tazobactam and ampicillin-sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surgery Infectious*. 2012;6(1):27-40.
- 90) Diabetic Foot (GP 30). Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2007;30:2051-6.
- 91) Martínez Gómez DA., Ramírez Almagro C., Campillo Soto A. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. *Infectious Microbiology Clinical*. 2009;27.
- 92) Karthikesalingam A., Holt PJ., Moxey P., et al. A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers. *Diabetes Medical*. 2014;27:544-9.
- 93) American Diabetes Association ADA 1: Clasification and Diagnosis. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S9.
- 94) Stevens DL., Bisno AL., Chambers HF., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:373-406.
- 95) Knottnerus J., Van Meel C., Muris J., at al. Evidence base of clinical diagnosis. Evaluation of diagnostic procedures. *British Medical Journal* 2002;324:477-480.
- 96) Lavery LA., Armstrong DG., Wunderlich RP., et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1288-93.
- 97) American Diabetes Association ADA 1: Classification and Diagnosis. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S9.
- 98) Millington JT., Norris TW. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *Journal Pharmacology Practice* 2006;49(11 Suppl):S40-8.
- 99) Armstrong DC., Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *International Wound Journal* 2007;1:123-32.

- 100) Hoa Le T., Tram Tran N., Hien Vo H., et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic ulcers: the preliminary results. *International Wound Journal*. 2009;6:159-66.
- 101) Medina A., Scott PG., Ghahary A., et al. Pathophysiology of chronic non healing wounds. *Journal Burn Care Rehabilitation*. 2005;26:306-19.
- 102) Berlanga J., Prats P., Ramírez D., et al. Prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia / reperfusion intestinal damage. *American Journal Pathology*. 2002;161(2):373-9.
- 103) Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet- derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers. *Plastical Reconstructive Surgery*. 2006;117(7 Suppl):143-9.
- 104) Garelli G., Calvagno M., Tolstano A. et al. Tratamiento de úlceras severas de pie diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-P). Análisis retrospectivo de los resultados obtenidos en Argentina. *Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular*. 2012;Volumen X, No 3:153-162.
- 105) Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet- derived growth factor- BB (becaplermin) in patients with cronic neuropathic diabetes ulcers. A phase III randomized placebo- controlled double-bind study. *Diabetes Care* 1998;21:822-7.
- 106) Berlanga Acosta J, Savigne W, Valdez C, et al. Epidermal Growth Factor intralesional can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot wound. *International Wound Journal*. 2006;3:232-9.
- 107) Fernández-Montequín, JI., Infante- Cristiá, E., Valenzuela- Silva, C., et al. Cuban Citoprot- P Study Group: intralesional injections of citoprot-P (Recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal*. 2007;4(4):333-43.
- 108) Fernández- Montequín, JI., Betancourt, BY., Leyva- González, G., et al. Intralesional administration of epidermal growth factor based formulation (Heberprot- P) in advanced diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *International Wound Journal*. 2009;6(1):67-72.
- 109) Velasquez Wilver, Valles A, Curbelo W. Impacto del Heberprot-P en el tratamiento delas úlceras del pie diabético. *Biotechnología Aplicada* 2010;27: 129-35.
- 110) Montequín JI., et al. Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomized, placebo- controlled, double- blind study. *International Wound Journal*. 2009;6:423-43.
- 111) Berlanga J., Fernández JI., López E., et al. Heberprot P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *Medical Revision*. 2013 Jan;15(1).
- 112) García Herrera A, Cantero Calderón S, Vásquez Díaz O, et al. Evaluación de la eficacia yseguridad del Heberprot- P con dos diluentes en el tratamiento

- del pie diabético. *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas*. 2012;15;1:3-8.
- 113) Montequín JI, Infante E., Valenzuela C., et al. Intralesional injections of citoprot P(recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Diabetes Medical*. 2006;3:232-9.
- 114) Aldler Al., Erqou S., Lima TA. Et al. Asociación entre la hemoglobina glicosilada y el riesgo de amputación de extremidades inferiores en pacientes con diabetes mellitus- revisión y meta-análisis. *Diabetología* 2010;53:840-9.
- 115) Portero-Otín M., Pamplona R., Bellmunt MJ., et al. Advanced glycation end productprecursors impair epidermal growth factor receptor signaling. *Diabetes* 2009;51:1535-42.
- 116) López –Saura PA., Berlanga-Acosta J., Fernández-Montequín JI., et al. Intralesional Human Recombinant Epidermal Growth Factor for the treatment of advanced diabetic foot ulcer. In: Dinh T., editor. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*. Rijeka (HR): In tech;2011 Dec 9:278 p.
- 117) Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers. *Plastical Reconstructive Surgery* 2006;117(7 Suppl):143S-9S.
- 118) Zaulianov L., Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clinical Interventionism Aging* 2009;2(1):93’8.
- 119) Montequín J., Valenzuela C., González O., et al. Intralesional injections of recombinanthuman epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, rnomised, placebo-controlled, double- bind study. *International Wound Journal* 2009;6:432-43.
- 120) Berlanga J., Savigne W., Valdez C., et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot ulcers. *International Wound Journal*. 2009;3:232-9.
- 121) Montequín J., Betancourt BY., González GL., et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer treatment up to complete wound closure. *International Wound Journal* 2010;6:67-72.
- 122) Guyatt GH., Oxman AD., Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2008;336:924-26.
- 123) American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2008. *Diabetes Care*2008;20 (Suppl 1):1-70.
- 124) Upchurch GJ., Ramdev N., Walsh M., et al. Prothrombotic consequences of theoxidation of fibrinogen and their inhibition by aspirin. *Journal Thrombotic Thrombolysis* 2009;5:9-14.
- 125) Mauson J.E., Green Land P., La Croix AZ., et al. Walking compared nizer rigorous exercise for the presentation of cardiovascular events. *New England Journal*. 2012;347(10):716-725.



ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PIE DIABETICO					
DATOS DEMOGRAFICOS:					
Nombre:				Sexo:	
Edad:				Actividad:	
Historia Clínica:				Educación:	
				Procedencia:	
DATOS CLÍNICOS:					
TIEMPO DE EVOLUCION DE DIABETES (AÑOS, MESES):		TRATAMIENTO	ANTIBIABÉTICOS	INSULINA	
TIPO DE CONTROL METABOLICO	BUENO (<=150 mg)		INADECUADO (> 150 mg)		
NEUROPATIA	SI		NO		
PRUEBA DIAPASON	POSITIVA		NEGATIVA		
MONOFILAMENTO	POSITIVA		NEGATIVA		
Peso IMC:					
DATOS LABORATORIOS:					
DISLIPIDEMIAS	COL. TOTAL (> 200 mg)		TRIGLICERIDOS (>150)		
	LDL (> 160)		HDL (<45)		
FUNCION RENAL	Creatinina (>1,6)		Urea (>25)		
DATOS EXAMEN FISICO:					
DEFORMIDAD DEL PIE : (Hallux valgus, dedos de martillo, pies cavos, pie valgo, etc.)			SI	NO	
PRUEBAS HEPÁTICAS:	TGO (>30 ui.)		HTA (+130/80):	/	
	TGP (>35 ui.)				
RETINOPATÍA	PROLIFERATIVA				
	NO PROLIFERATIVA				
IZQUEMIA ARTERIAL- PULSOS:	PEDIO	/++	INDICE TOBILLO - BRAQUIAL:	POSITIVO	
	POPLÍTIO	/++			
	FEMORAL	/++		NEGATIVO	
	CLASIFICACIÓN DE WAGNER	/V			
DATOS TRATAMIENTOS:					
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO:					
INFECCIÓN:	MULTISENSIBLE:		CULTIVO GERMEN)		
	MULTIRESISTENTE:				
RESPUESTA:	BUENA		Duración (dosis/días):		
	MALA				
ATAMIENTO CON HEBERPROT:	Si		No		
Evolución al final del tratamiento(escala de Wagner): señale del 0 al 5				/V	
RESPUESTA AL HEBERPROT:	Curación		Amputación		

ANEXO .2 Consentimiento informado.

FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO: INFECCIONES DE PIE DIABETICO, FACTORES DE RIEGO Y TRATAMIENTO.

Título del Estudio Principal

Infecciones del pie diabético, factores de riesgo y tratamiento.

Investigador Principal

Dr. Fredy Ponce Jarrín.

Yo:-----En pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente manifiesto que he sido debidamente informado y en consecuencia autorizo a que me sea realizado el procedimiento médico para la toma adecuada de cultivos, de glicemias, hemocultivos; así como de examen neurológico: Test de Monofilamento, del Diapasón, y la determinación del Índice Tobillo/ Brazo. Para cumplir con una adecuada validez en el estudio sobre los factores de riesgo del pie diabético.

Así como, la presencia de factores de riesgo para el apareamiento de infecciones multirresistentes, y el tratamiento antibiótico y con el factor de crecimiento (Heberprot), para evitar la amputación y las resistencias, teniendo en cuenta que:

1. He comprendido la naturaleza y propósito del procedimiento
2. He tenido la oportunidad de aclarar mis dudas
3. Entiendo que mi consentimiento puede ser revocado en cualquier momento antes de la realización del procedimiento.

Reconozco que todos los datos proporcionados referente al historial médico son ciertos y que no he omitido ninguno que pueda influir en el tratamiento.

Por tanto, declaro estar debidamente informado y explicado. Entiendo el propósito de este estudio y lo que me sucedería en este estudio. Yo doy libremente mi consentimiento para participar en este estudio, como me fue descrito en este documento. Entiendo que recibiré una copia de este documento, firmado abajo.

Al firmar este formulario de consentimiento autorizo el uso, acceso y distribución de mi información médica personal tal como se me explico.

_____ Nombre paciente	Firma	_____ Fecha
_____ Nombre investigador	Firma	_____ Fecha

ANEXO .3 Aprobación Comité de Ética.



Ministerio de Salud Pública

Quito, 14 de Marzo del 2016

Señor.

Dr. FREDY PONCE JARRIN.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

De mi consideración:

Reciba un cordial y atento saludo, a la vez que damos la respuesta a la solicitud de autorización para la ejecución del trabajo de investigación con el tema : INFECCIONES DEL PIE DIABETICO, FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO.

Debemos indicar que el trabajo cumple con las especificaciones para una investigación adecuada de acuerdo a normas internacionales, por lo que se considera dar el trámite de aprobación.

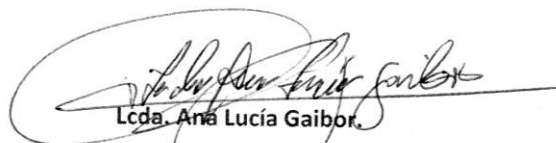
Como comité estaremos pendientes de la evolución del trabajo y reportes de la investigadora.

Atentamente,

HOSPITAL ENRIQUE GARCERAN
Dr. Guido L. Sosa Zurita
MEDICO INTENSIVISTA
MSP: LT-01 FIZ NUB MH 1708020401

Dr. Guido Sosa Zurita

PRESIDENTE DEL COMITÉ


Lcda. Ana Lucia Gaibor.

SECRETARIA DEL COMITÉ.